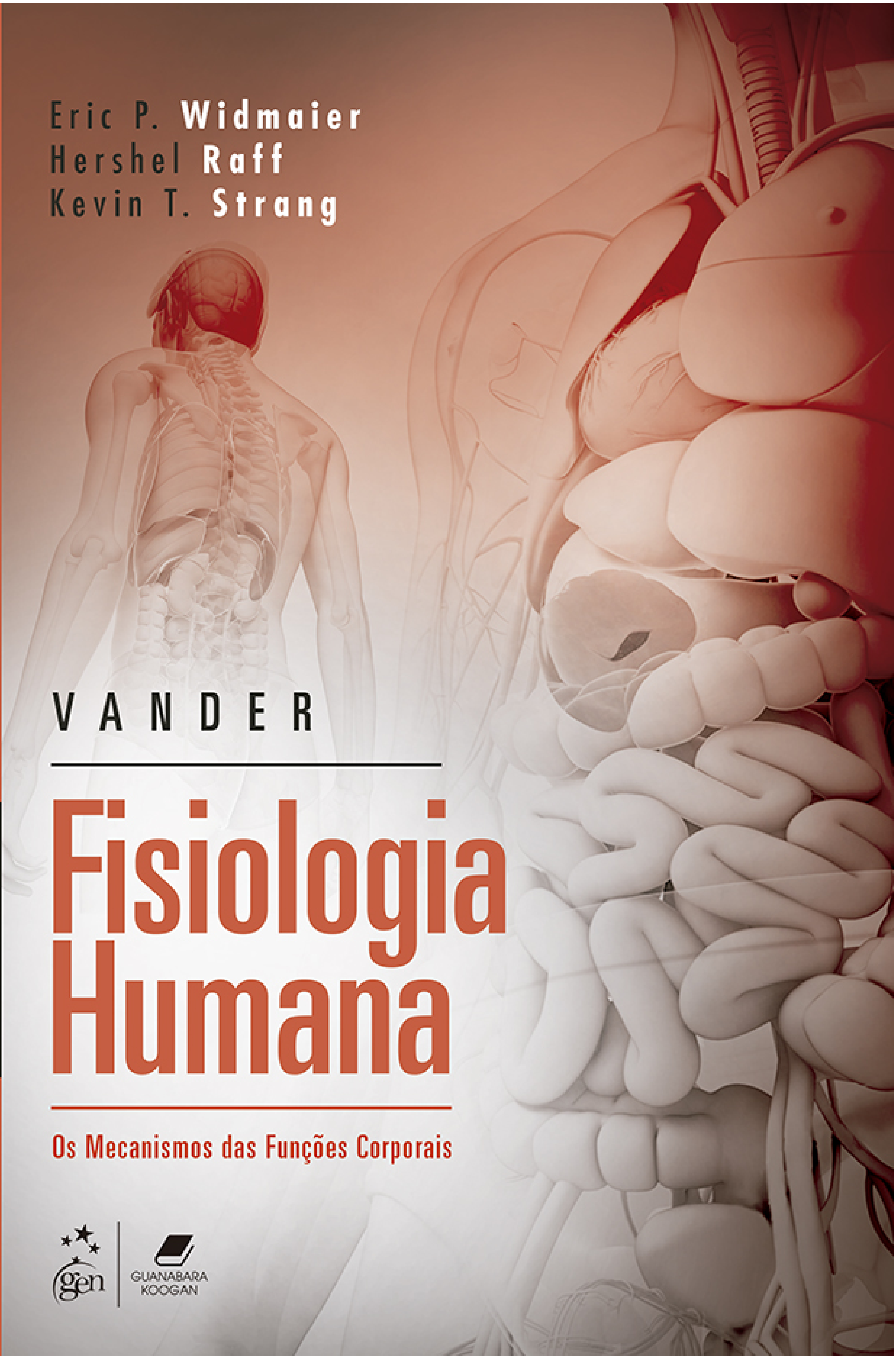
Eric P. **Widmaier**
Hershel **Raff**
Kevin T. **Strang**



VANDER

Fisiologia Humana

Os Mecanismos das Funções Corporais

Décima quarta edição

gen | GUANABARA KOOGAN

VANDER

Fisiologia Humana

Os Mecanismos das Funções Corporais

VANDER

Fisiologia Humana

Os Mecanismos das Funções Corporais

Eric P. Widmaier
Boston University

Hershel Raff
Medical College of Wisconsin
Aurora St. Luke's Medical Center

Kevin T. Strang
University of Wisconsin–Madison

Revisão Técnica
Joaquim Procopio
Professor Associado do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Tradução
Ana Cavalcanti Carvalho Botelho (Capítulo 6 e Glossário)
Angela S. Nishikaku (Capítulos 5 e 8)
Beatriz Araújo do Rosário (Capítulos 1, 3, 7 e 19)
Patrícia Lydie Voeux (Capítulos 2, 4, 9 a 18)

14ª edição

GEN | GUANABARA KOOGAN

ISBN: 978-1-259-29409-9

EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

■ Capa: Bruno Sales
Produção digital: Geethik

■ Ficha catalográfica

W628v
14. ed. / p1150

Widmaier, Eric P.

Vander : fisiologia humana / Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang ; revisão técnica Joaquim Procopio de Araujo Filho ; tradução Ana Cavalcanti Carvalho Botelho ... [et. al.]. - 14. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017.

il.

Tradução de: Vander's human physiology
ISBN 978-85-277-3233-8

1. Fisiologia humana. I. Raff, Hershel, 1953-. II. Strang, Kevin T. III. Vander, Arthur J., 1933-. IV. Título.

17-42875 CDD: 612
CDU: 612

Sobre os Autores



Eric P. Widmaier Ph.D. em Endocrinologia (1984) pela University of California (San Francisco). Pós-doutor em Endocrinologia e Fisiologia pela Worcester Foundation for Experimental Biology em Shrewsbury, Massachusetts, e pelo The Salk Institute em La Jolla, California. Sua pesquisa focaliza o controle da massa corporal e do metabolismo de mamíferos, os mecanismos de ação hormonal e os mecanismos moleculares da adaptação intestinal e hipotalâmico às dietas hiperlipídicas. Atualmente é Professor de Biologia na Boston University, onde ensina Fisiologia Humana e recebeu o Prêmio Gitner como Professor Emérito pela College of Arts and Sciences, bem como o Metcalf Prize for Excellence pela Boston University. É autor de muitos artigos científicos e publicações para leigos, inclusive obras sobre fisiologia para o público em geral. Vive nos arredores de Boston com a esposa Maria e seus filhos Caroline e Richard.



Hershel Raff Ph.D. em Fisiologia Ambiental pela Johns Hopkins University, em 1981, e Pós-Doutor em Endocrinologia pela University of California, São Francisco. Atualmente é Professor de Medicina (Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição Clínica), Cirurgia e Fisiologia na Medical College of Wisconsin e Diretor do Laboratório de Pesquisa em Endocrinologia, no Aurora St. Luke's Medical Center. Ensina Fisiologia a alunos do ciclo básico de Medicina e de outros cursos da saúde, assim como *fellows*. Na Medical College of Wisconsin, é Diretor da Endocrinology/Reproduction Unit do novo currículo integrado. Um dos fundadores da Society of Teaching Scholars, recebeu três vezes o Beckman Basic Science Teaching Award e o Outstanding Teacher Award from the Graduate School, e foi um dos ilustres professores de Medicina de MCW durante muitos anos. Além disso, é Professor Adjunto de Ciência Biomédica na na Marquette University. A pesquisa básica do Dr. Raff focaliza a adaptação a condições de baixo oxigênio (hipoxia). Seu interesse clínico é voltado para as doenças hipofisárias e suprarrenais, com ênfase especial nos exames laboratoriais para diagnóstico da síndrome de Cushing. Reside nos arredores de Milwaukee com a esposa Judy e seu filho Jonathan.



Kevin T. Strang Mestre em Zoologia (1988) e Ph.D. em Fisiologia (1994) pela University of Wisconsin em Madison. Sua área de pesquisa abrange os mecanismos celulares de modulação da contratilidade no músculo cardíaco. Ensina fisiologia no ciclo básico de várias áreas da saúde, assim como ao primeiro ano de Medicina da UW-Madison School of Medicine and Public Health. Foi eleito para a UW-Madison's Teaching Academy e *Fellow* doWisconsin Initiative for Science Literacy. É um assíduo palestrante convidado em escolas do ensino médio e em outras faculdades para falar sobre fisiologia do consumo de álcool etílico. Recebeu duas vezes o UW Medical Alumni Association's Distinguished Teaching Award for Basic Sciences, bem como o University of Wisconsin System's Underkofler/Alliant Energy Excellence in Teaching Award. Em 2012, esteve na publicação "The Best 300 Professors", da The Princeton Review. Seu interesse pelo ensino de tecnologia levou-o a criar numerosas animações de imagens da obra *Vander | Fisiologia Humana*, disponibilizadas para professores e alunos. Vive em Madison com sua esposa Sheryl e seus filhos Jake e Amy.

DEDICATÓRIA

Para nossas famílias: Maria, Caroline Richard; Judy e Jonathan; Sheryl, Jake e Amy.

Prefácio

Esta 14ª edição apresenta vários recursos pedagógicos para ajudar a mostrar as aplicações clínicas, os casos atuais e as tecnologias educacionais. Na obra *Vander | Fisiologia Humana* todos os elementos são reunidos de modo a favorecer o sucesso do ensino de fisiologia.

O Capítulo 1 apresenta os princípios gerais da fisiologia, e esses princípios são integrados nos outros capítulos de modo a reforçar continuamente sua importância. No início de cada capítulo existe uma revisão dos princípios relevantes para o assunto descrito, que são reforçados com exemplos específicos mostrados no capítulo.

Ao final de cada capítulo é apresentada uma avaliação do assunto, de modo a fornecer ao estudante o *feedback* imediato da compreensão do material e sua correlação com os princípios fisiológicos. Essas avaliações demandam pensamento analítico e crítico. As respostas são fornecidas no Apêndice A.

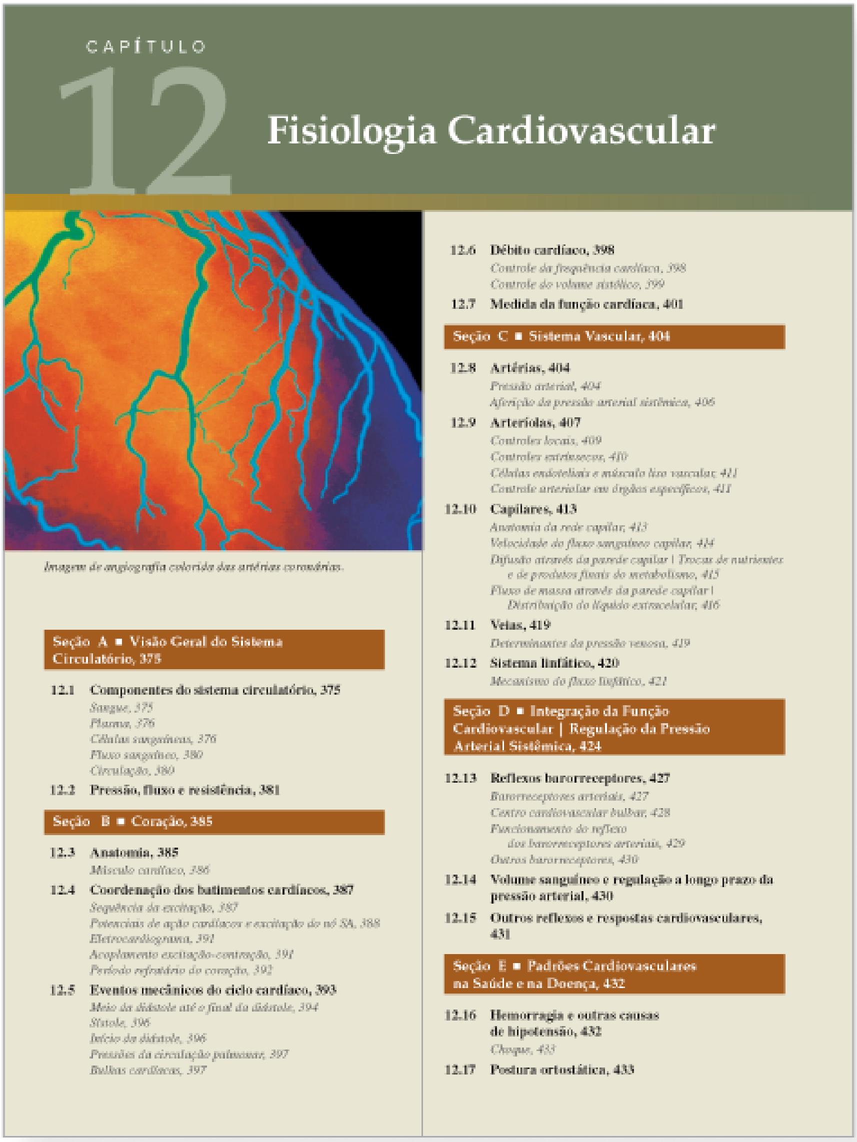
Recursos Pedagógicos

Introdução

Cada capítulo tem uma introdução que apresenta uma visão geral resumida do conteúdo que será abordado. Uma característica da décima quarta edição é a revisão geral dos princípios gerais da fisiologia apresentada no início de cada capítulo (ver Capítulo 1). Tais princípios são abordados ao longo do capítulo.

Princípios gerais da fisiologia

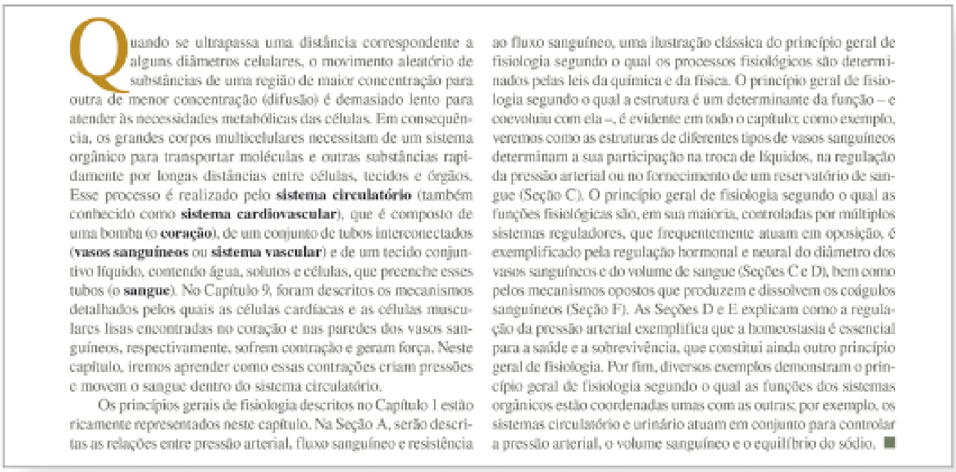
Os princípios gerais da fisiologia foram integrados a todos os capítulos, de modo a reforçar continuamente sua importância. No início de cada capítulo há uma apresentação dos princípios que são especialmente relevantes para o assunto abordado no referido capítulo. Esses princípios são reforçados com exemplos específicos no capítulo, inclusive Aplicações do Conceito associadas a determinadas figuras.



CAPÍTULO 12

Fisiologia Cardiovascular

Imagem de angiografia colorida das artérias coronárias.

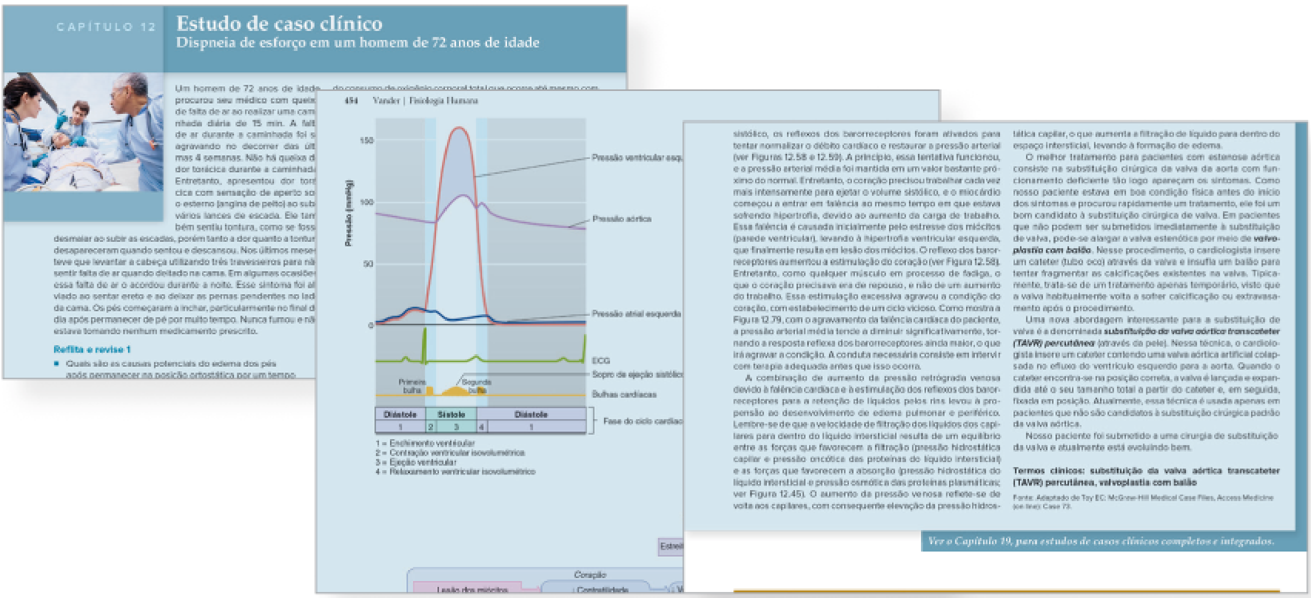


Quando se ultrapassa uma distância correspondente a alguns diâmetros celulares, o movimento aleatório de substâncias de uma região de maior concentração para outra de menor concentração (difusão) é demasiado lento para atender às necessidades metabólicas das células. Em consequência, os grandes corpos multicelulares necessitam de um sistema orgânico para transportar moléculas e outras substâncias rapidamente por longas distâncias entre células, tecidos e órgãos. Esse processo é realizado pelo **sistema circulatório** (também conhecido como **sistema cardiovascular**), que é composto de uma bomba (o **coração**), de um conjunto de tubos interconectados (**vasos sanguíneos** ou **sistema vascular**) e de um tecido conjuntivo líquido, contendo água, solutos e células, que preenche esses tubos (o **sangue**). No Capítulo 9, foram descritos os mecanismos detalhados pelos quais as células cardíacas e as células musculares lisas encontradas no coração e nas paredes dos vasos sanguíneos, respectivamente, sofrem contração e geram força. Neste capítulo, iremos aprender como essas contrações criam pressões e movem o sangue dentro do sistema circulatório.

Os princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1 estão ricamente representados neste capítulo. Na Seção A, serão descritas as relações entre pressão arterial, fluxo sanguíneo e resistência ao fluxo sanguíneo, uma ilustração clássica do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. O princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela –, é evidente em todo o capítulo; como exemplo, veremos como as estruturas de diferentes tipos de vasos sanguíneos determinam a sua participação na troca de líquidos, na regulação da pressão arterial ou no fornecimento de um reservatório de sangue (Seção C). O princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição, é exemplificado pela regulação hormonal e neural do diâmetro dos vasos sanguíneos e do volume de sangue (Seções C e D), bem como pelos mecanismos opostos que produzem e dissolvem os coágulos sanguíneos (Seção F). As Seções D e E explicam como a regulação da pressão arterial exemplifica que a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência, que constitui ainda outro princípio geral de fisiologia. Por fim, diversos exemplos demonstram o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras; por exemplo, os sistemas circulatório e urinário atuam em conjunto para controlar a pressão arterial, o volume sanguíneo e o equilíbrio do sódio. ■

Estudos de casos clínicos

Os autores aproveitaram suas experiências didáticas e de pesquisa e as experiências clínicas de colegas para oferecer aos alunos estudos de casos clínicos com aplicações na vida real dos conceitos apresentados nos capítulos. Os capítulos foram redefinidos de modo a incorporar o formato do Capítulo 19. Agora os leitores encontrarão uma seção "Reflita e revise" em todos os estudos de caso.



Quadros de resumo

Estes quadros reúnem muitas informações espalhadas pelo livro ou resumem alguns dados; complementam as figuras associadas e constituem um meio rápido de revisar os tópicos mais importantes do capítulo.

Quadro 12.3	O sistema circulatório.
Componente	**Função**
Coração	
Átrios	Câmaras através das quais o sangue flui das veias para os ventrículos. A contração atrial contribui pa ventricular, porém não é essencial para ele.
Ventrículos	Câmaras cujas contrações produzem as pressões que impulsionam o sangue através dos sistemas vasc pulmonar e sistêmico e de volta ao coração.
Sistema vascular	
Artérias	Tubos de baixa resistência, que conduzem o sangue para os vários órgãos com pouca perda de pressão também como reservatórios de pressão para a manutenção do fluxo sanguíneo durante o relaxamento
Arteríolas	Principais locais de resistência ao fluxo; responsáveis pela regulação do padrão de distribuição do flu para os vários órgãos; participam na regulação da pressão arterial.
Capilares	Principais locais de troca de nutrientes, gases, produtos finais do metabolismo e líquido entre o sangu
Vênulas	Locais de troca de nutrientes, produtos finais do metabolismo e líquido entre o sangue e os tecidos.
Veias	Condutos de baixa resistência para o fluxo sanguíneo de volta ao coração. Sua capacidade para o sang para facilitar esse fluxo.
Sangue	
Plasma	Porção líquida do sangue que contém nutrientes, íons, produtos de degradação, gases e outras substân dissolvidos. Sua composição equilibra-se com a do líquido intersticial nos capilares.
Células	Incluem os eritrócitos que atuam principalmente no transporte de gases, os leucócitos que funcionam imunes e as plaquetas (fragmentos celulares) para a coagulação sanguínea.

Aplicações dos conceitos

Os autores continuaram a refinar e a expandir a quantidade de questões de pensamento crítico com base em muitas figuras de todos os capítulos. Essas aplicações de conceito foram introduzidas na décima primeira edição e continuam sendo muito bem aceitas pelos leitores deste livro. Destinam-se a ajudar o estudante a se aprofundar mais na aprendizagem de um conceito ou processo ilustrado. Essas questões estimulam o aluno a analisar o conteúdo da figura e, em certas ocasiões, retomar informações de capítulos precedentes. Muitas das questões também requerem habilidades quantitativas. Muitos docentes consideram essas Aplicações dos Conceitos ótimas questões para serem aplicadas em exames. Como novidade nesta décima quarta edição, diversas Aplicações dos Conceitos estão agora relacionadas aos Princípios Gerais da Fisiologia (introduzidos na décima terceira edição), oferecendo aos alunos mais duas ótimas ferramentas de aprendizagem!

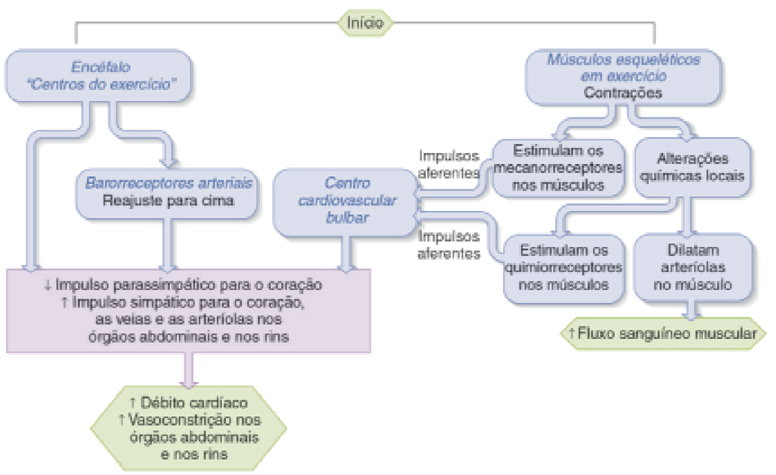


Figura 12.66 Controle do sistema cardiovascular durante o exercício. O efluxo primário para os neurônios simpáticos e parassimpáticos ocorre por meio de vias dos "centros do exercício" no encéfalo. Os impulsos aferentes dos mecanorreceptores e dos quimiorreceptores nos músculos em exercício e dos barorreceptores arteriais de reajuste também influenciam os neurônios autônomos por meio do centro cardiovascular bulbar.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- De que maneira as respostas homeostáticas durante o exercício ressaltam o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1 segundo

Fluxogramas

Uma tradição desta obra, os fluxogramas são muito utilizados nesta edição. Foram atualizados para otimizar a aprendizagem.

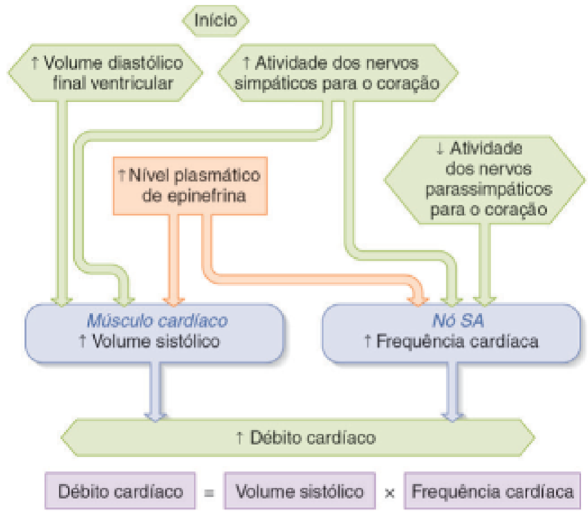


Figura 12.30 Principais fatores envolvidos no aumento do débito cardíaco. A inversão de todas as setas nos boxes ilustraria como o débito cardíaco pode ser diminuído.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Examinando a Figura 12.12, lembre-se de que os nervos parassimpáticos não inervam os ventrículos. Isso faz com que seja impossível haver uma influência da atividade parassimpática sobre o volume sistólico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Código dos fluxogramas

- Os boxes iniciais dos diagramas são apresentados na cor verde
- Outros boxes estão consistentemente codificados por cores em todo o livro
- As estruturas sempre são apresentadas em forma tridimensional.

Ilustrações com códigos de cor uniformes

A codificação por cores é efetivamente utilizada para facilitar o aprendizado. Por exemplo, são usadas cores específicas para o líquido extracelular, o líquido intracelular, os filamentos dos músculos e as moléculas transportadoras.

Perspectivas em vários níveis

As ilustrações de estruturas ou processos complexos combinam vistas macro e microscópicas para ajudar o estudante a perceber as correlações entre os desenhos cada vez mais detalhados.

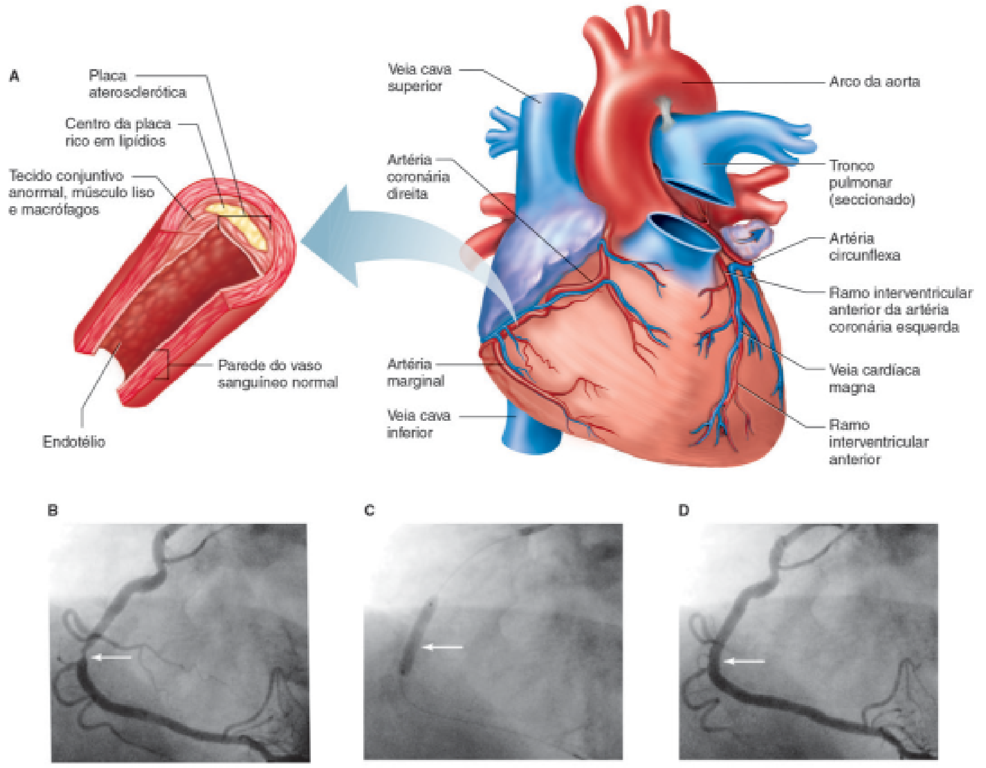
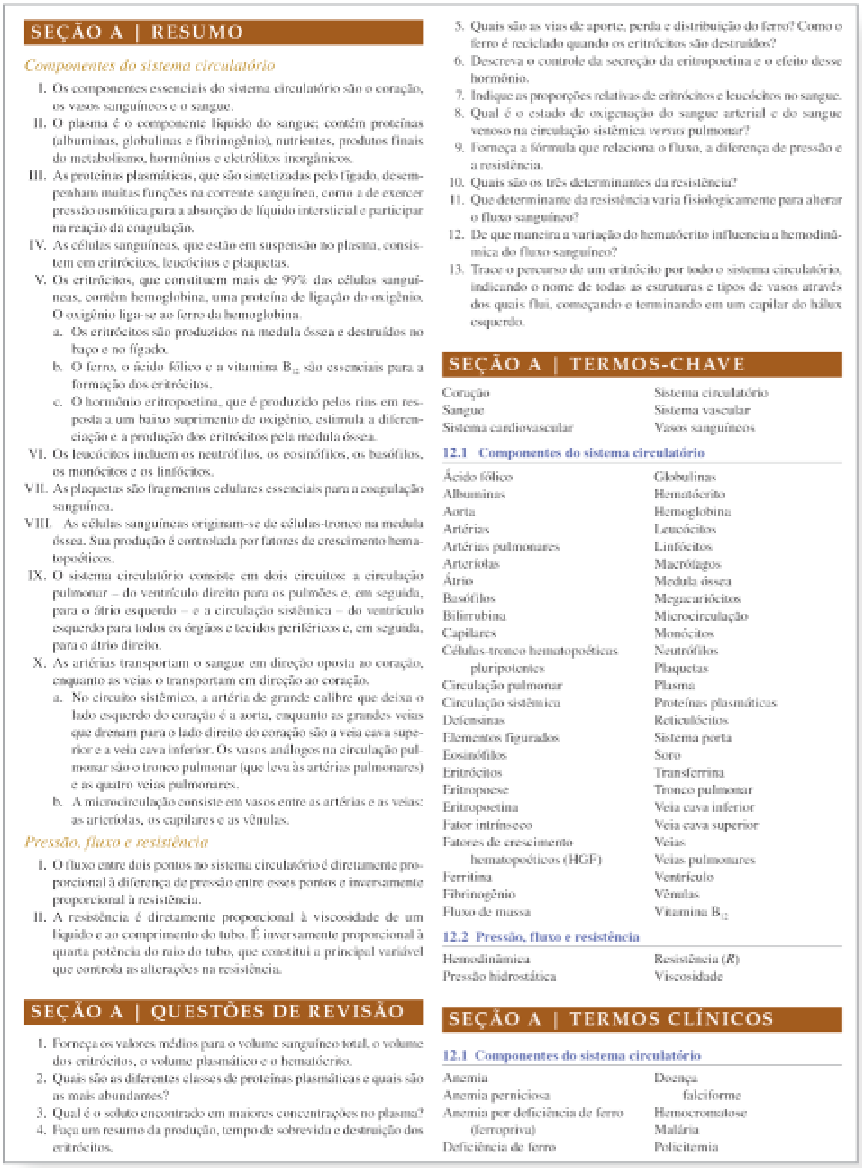


Figura 12.69 Doença arterial coronária e seu tratamento. **A.** Vista anterior do coração, mostrando os principais vasos coronários. O detalhe mostra o estreitamento devido a uma placa aterosclerótica. **B.** A angiografia com meio de contraste, realizada com a injeção de corante radiopaco, mostra uma oclusão significativa da artéria coronária direita (seta). **C.** Um fio-guia é utilizado para posicionar e insuflar um balão preenchido de corante na região estreita, e um *stent* de malha é inserido. **D.** O sangue flui livremente através da região anteriormente estreitada após o procedimento.

Final da seção/capítulo

No final de cada seção/capítulo, você encontrará um resumo, questões de revisão, termos-chave e termos clínicos.



SEÇÃO A | RESUMO

Componentes do sistema circulatório

I. Os componentes essenciais do sistema circulatório são o coração, os vasos sanguíneos e o sangue.
II. O plasma é o componente líquido do sangue; contém proteínas (albuminas, globulinas e fibrinogênio), nutrientes, produtos finais do metabolismo, hormônios e eletrólitos inorgânicos.
III. As proteínas plasmáticas, que são sintetizadas pelo fígado, desempenham muitas funções na corrente sanguínea, como a de exercer pressão osmótica para a absorção de líquido intersticial e participar na reação da coagulação.
IV. As células sanguíneas, que estão em suspensão no plasma, consistem em eritrócitos, leucócitos e plaquetas.
V. Os eritrócitos, que constituem mais de 99% das células sanguíneas, contêm hemoglobina, uma proteína de ligação do oxigênio. O oxigênio liga-se ao ferro da hemoglobina.
   a. Os eritrócitos são produzidos na medula óssea e destruídos no baço e no fígado.
   b. O ferro, o ácido fólico e a vitamina B_{12} são essenciais para a formação dos eritrócitos.
   c. O hormônio eritropoetina, que é produzido pelos rins em resposta a um baixo suprimento de oxigênio, estimula a diferenciação e a produção dos eritrócitos pela medula óssea.
VI. Os leucócitos incluem os neutrófilos, os eosinófilos, os basófilos, os monócitos e os linfócitos.
VII. As plaquetas são fragmentos celulares essenciais para a coagulação sanguínea.
VIII. As células sanguíneas originam-se de células-tronco na medula óssea. Sua produção é controlada por fatores de crescimento hematopoéticos.
IX. O sistema circulatório consiste em dois circuitos: a circulação pulmonar – do ventrículo direito para os pulmões e, em seguida, para o átrio esquerdo – e a circulação sistêmica – do ventrículo esquerdo para todos os órgãos e tecidos periféricos e, em seguida, para o átrio direito.
X. As artérias transportam o sangue em direção oposta ao coração, enquanto as veias o transportam em direção ao coração.
   a. No circuito sistêmico, a artéria de grande calibre que deixa o lado esquerdo do coração é a aorta, enquanto as grandes veias que drenam para o lado direito do coração são a veia cava superior e a veia cava inferior. Os vasos análogos na circulação pulmonar são o tronco pulmonar (que leva às artérias pulmonares) e as quatro veias pulmonares.
   b. A microcirculação consiste em vasos entre as artérias e as veias: as arteríolas, os capilares e as vênulas.

Pressão, fluxo e resistência

I. O fluxo entre dois pontos no sistema circulatório é diretamente proporcional à diferença de pressão entre esses pontos e inversamente proporcional à resistência.
II. A resistência é diretamente proporcional à viscosidade de um líquido e ao comprimento do tubo. É inversamente proporcional à quarta potência do raio do tubo, que constitui a principal variável que controla as alterações na resistência.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Forneça os valores médios para o volume sanguíneo total, o volume dos eritrócitos, o volume plasmático e o hematócrito.
2. Quais são as diferentes classes de proteínas plasmáticas e quais são as mais abundantes?
3. Qual é o soluto encontrado em maiores concentrações no plasma?
4. Faça um resumo da produção, tempo de sobrevida e destruição dos eritrócitos.
5. Quais são as vias de aporte, perda e distribuição do ferro? Como o ferro é reciclado quando os eritrócitos são destruídos?
6. Descreva o controle da secreção da eritropoetina e o efeito desse hormônio.
7. Indique as proporções relativas de eritrócitos e leucócitos no sangue.
8. Qual é o estado de oxigenação do sangue arterial e do sangue venoso na circulação sistêmica *versus* pulmonar?
9. Forneça a fórmula que relaciona o fluxo, a diferença de pressão e a resistência.
10. Quais são os três determinantes da resistência?
11. Que determinante da resistência varia fisiologicamente para alterar o fluxo sanguíneo?
12. De que maneira a variação do hematócrito influencia a hemodinâmica do fluxo sanguíneo?
13. Trace o percurso de um eritrócito por todo o sistema circulatório, indicando o nome de todas as estruturas e tipos de vasos através dos quais flui, começando e terminando em um capilar do hálux esquerdo.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Coração	Sistema circulatório
Sangue	Sistema vascular
Sistema cardiovascular	Vasos sanguíneos

12.1 Componentes do sistema circulatório

Ácido fólico	Globulinas
Albuminas	Hematócrito
Aorta	Hemoglobina
Artérias	Leucócitos
Artérias pulmonares	Linfócitos
Arteríolas	Macrófagos
Átrio	Medula óssea
Basófilos	Megacariócitos
Bilirrubina	Microcirculação
Capilares	Monócitos
Células-tronco hematopoéticas pluripotentes	Neutrófilos
Circulação pulmonar	Plaquetas
Circulação sistêmica	Plasma
Defensinas	Proteínas plasmáticas
Elementos figurados	Reticulócitos
Eosinófilos	Sistema porta
Eritrócitos	Soro
Eritropoese	Transferrina
Eritropoetina	Tronco pulmonar
Fator intrínseco	Veia cava inferior
Fatores de crescimento	Veia cava superior
hematopoéticos (HGF)	Veias
Ferritina	Veias pulmonares
Fibrinogênio	Ventrículo
Fluxo de massa	Vênulas
	Vitamina B_{12}

12.2 Pressão, fluxo e resistência

Hemodinâmica	Resistência (*R*)
Pressão hidrostática	Viscosidade

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

12.1 Componentes do sistema circulatório

Anemia	Doença falciforme
Anemia perniciosa	Hemocromatose
Anemia por deficiência de ferro (ferropriva)	Malária
Deficiência de ferro	Policitemia

Final do capítulo

No final dos capítulos, você encontrará:

- Questões de avaliação “Relembre e compreenda”, a fim de avaliar a compreensão dos alunos sobre os termos-chave
- Questões de avaliação “Aplique, analise e avalie”, que desafiam o aluno a ir além da memorização dos fatos para resolver os problemas e os incentivam a pensar de maneira mais ampla sobre o que foi lido
- Questões de “Avaliação dos princípios gerais”, que avaliam a habilidade do aluno de relacionar o assunto abordado em um determinado capítulo com um ou mais dos Princípios Gerais da Fisiologia descritos no Capítulo 1. Isso fornece uma importante ferramenta para entender toda a fisiologia e também é um excelente indicador do progresso do aluno desde o início até o final do semestre
- Respostas das questões de “Aplicação do Conceito” do capítulo.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. O hematócrito aumenta
   a. Quando um indivíduo apresenta deficiência de vitamina B_{12}.
   b. Em consequência de aumento na secreção de eritropoetina.
   c. Quando o número de leucócitos aumenta.
   d. Em consequência de hemorragia.
   e. Em resposta a um fornecimento excessivo de oxigênio aos rins.
2. O principal local de produção dos eritrócitos é
   a. Fígado.
   b. Rins.
   c. Medula óssea.
   d. Baço.
   e. Linfonodos.
3. Em qual desses locais o sangue apresenta o menor teor de oxigênio?
   a. Aorta
   b. Átrio esquerdo
   c. Ventrículo direito
   d. Veias pulmonares
   e. Arteríolas sistêmicas
4. Se outros fatores forem iguais, qual dos seguintes vasos deve apresentar a menor resistência?
   a. Comprimento = 1 cm, raio = 1 cm
   b. Comprimento = 4 cm, raio = 1 cm
   c. Comprimento = 8 cm, raio = 1 cm
   d. Comprimento = 1 cm, raio = 2 cm
   e. Comprimento = 0,5 cm, raio = 2 cm
5. Qual das seguintes sequências é correta quanto às pressões durante a contração isovolumétrica de um ciclo cardíaco normal?
   a. Ventricular esquerda > aórtica > atrial esquerda
   b. Aórtica > atrial esquerda > ventricular esquerda
   c. Atrial esquerda > aórtica > ventricular esquerda
   d. Aórtica > ventricular esquerda > atrial esquerda
   e. Ventricular esquerda > atrial esquerda > aórtica
6. Quando considerados como um todo, os capilares do corpo apresentam
   a. Menor área de corte transversal do que as artérias.
   b. Menor fluxo sanguíneo total do que as veias.
   c. Maior resistência total do que as arteríolas.
   d. Menor velocidade de fluxo sanguíneo do que as artérias.
   e. Maior fluxo sanguíneo total do que as artérias.
7. Qual das seguintes opções *não* resultaria na formação de edema tecidual?
   a. Aumento na concentração das proteínas plasmáticas
   b. Aumento no tamanho dos poros dos capilares sistêmicos
   c. Aumento da pressão venosa
   d. Bloqueio dos vasos linfáticos
   e. Diminuição na concentração plasmática das proteínas

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Um indivíduo apresenta um hematócrito de 35%. Você pode concluir que há um volume diminuído de eritrócitos no sangue? Explique. *Dica:* ver a Figura 12.1 e lembrar-se da fórmula para o hematócrito.
2. O que causaria maior aumento na resistência ao fluxo: uma duplicação da viscosidade do sangue ou uma redução do raio do tubo à metade? *Dica:* ver a equação 12.2 na Seção 12.2.
3. Se todos os canais de Ca^{2+} da membrana plasmática nas células musculares cardíacas contráteis fossem bloqueados por um fármaco, o que ocorreria com os potenciais de ação e com a contração do músculo? *Dica:* ver Figura 12.15.
4. Um indivíduo com frequência cardíaca de 40 não apresenta ondas P, porém apresenta complexos QRS normais no ECG. Qual é a explicação? *Dica:* ver Figuras 12.13 e 12.18.
5. Qual é a fração de ejeção de um indivíduo cujo volume sistólico final é de 60 mℓ e cujo volume diastólico final é de 180 mℓ? *Dica:* ver Seção 12.9 e Figura 12.22.
6. Um paciente apresenta complexos QRS normais no ECG...

precisa fazer? *Dica:* ver a Figura 12.36 e lembrar-se da contribuição das resistências paralelas.

10. Um vaso sanguíneo retirado de um animal de laboratório dilata-se quando exposto à acetilcolina. Após raspagem do endotélio do lúmen do vaso, ele não se dilata mais em resposta a esse mediador. Explique. *Dica:* ver o Quadro 12.6.
11. Um indivíduo está acumulando edema em todo o corpo. A pressão capilar média é de 25 mmHg, e a função linfática está normal. Qual é a causa mais provável do edema? *Dica:* ver Figura 12.45.
12. O débito cardíaco de um indivíduo é de 7 ℓ/min, e a pressão arterial média, de 140 mmHg. Qual é a resistência periférica total desse indivíduo? *Dica:* ver

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio de fisiologia estabelece que *o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos*. Como esse princípio é demonstrado pela relação existente entre os sistemas circulatório e endócrino?
2. A valva AV esquerda possui apenas dois grandes folhetos, enquanto a valva AV direita tem três folhetos menores. Um princípio geral de fisiologia estabelece que *a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela*. Embora não se saiba por que as duas valvas diferem dessa maneira na sua estrutura, que diferença nas demandas funcionais do lado esquerdo do coração poderia explicar a razão pela qual existe um folheto a menos em comparação com o lado direito?
3. Dois compartimentos importantes de líquidos são o do líquido intersticial e o do plasma. Como a produção hepática de proteínas plasmáticas interage com as do compartimento para ilustrar o princípio geral de fisiologia segundo o qual *ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares?*

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 12.1 O hematócrito seria de 33%, visto que o volume de eritrócitos é a diferença entre o volume sanguíneo total e o volume plasmático (4,5 – 3,0 = 1,5 ℓ) e o hematócrito é determinado pela fração do sangue total constituída pelos eritrócitos (1,5 ℓ/4,5 ℓ = 0,33, ou 33%).

Figura 12.6 A principal alteração no fluxo sanguíneo seria um aumento para determinados órgãos abdominais, notavelmente o estômago e o intestino delgado. Essa alteração deve proporcionar as quantidades adicionais de oxigênio e nutrientes necessárias para atender às demandas metabólicas aumentadas da digestão e absorção dos produtos de degradação dos alimentos. Não se deve esperar uma alteração significativa no fluxo sanguíneo para o encéfalo e outros órgãos; todavia, pode ocorrer um pequeno aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos associados à mastigação e à deglutição. Por conseguinte, deve-se esperar um aumento do fluxo sanguíneo total em um indivíduo em repouso durante e após uma refeição.

Figura 12.8 Não. O fluxo no lado *B* seria duplicado, porém ainda seria menor que o do lado *A*. A soma da área da parede seria a mesma em ambos os lados. A fórmula para a circunferência de um círculo é $2\pi r$; de modo que a circunferência da parede do lado *A* seria de $2 \times 3{,}14 \times 2 = 12{,}56$; para os dois tubos no lado *B*, seria de $(2 \times 3{,}14 \times 1) + (2 \times 3{,}14 \times 1) = 12{,}56$. Entretanto, a área de corte transversal total através da qual o fluxo ocorre seria maior no lado *A* do que no lado *B*. A fórmula para a área de corte transversal de um círculo é πr^2, de modo que a área do lado *A* seria de $3{,}14 \times 2^2 = 12{,}56$, enquanto a soma das áreas dos tubos no lado *B* seria de $(3{,}14 \times 1^2) + (3{,}14 \times 1^2) = 6{,}28$. Por conseguinte, mesmo com dois tubos de saída no lado *B*, haveria um maior fluxo no lado *A*.

Figura 12.11 A: Se esse diagrama incluísse um vaso porta sistêmico, a sequência das estruturas no boxe inferior seria a seguinte: aorta → artérias → arteríolas → capilares → vênulas → vaso porta → capilares → vênulas → veias → veia cava. Exemplos de vasos porta incluem a veia porta do fígado,

porém maior força propulsora eletroquímica. Esses fatores compensam um ao outro, e as correntes de sentido oposto acabam sendo quase idênticas.

Figura 12.16 Os potenciais de ação da célula de Purkinje apresentam um potencial marca-passo despolarizante, à semelhança das células nodais (apesar de a inclinação ser muito mais gradual) e uma rápida fase de ascensão e platô largo, como as células musculares cardíacas.

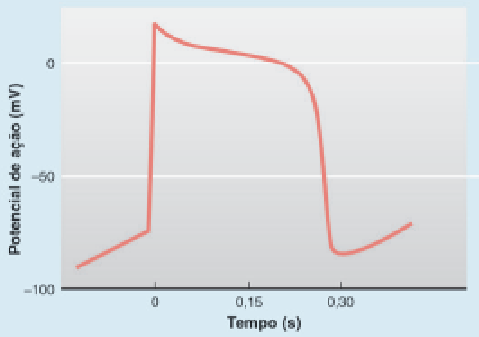


Figura 12.17 Uma redução da corrente de Ca^{2+} do tipo L nas células do nó AV iria diminuir a velocidade de condução dos potenciais de ação entre os átrios e os ventrículos. No traçado do ECG, isso seria indicado por um intervalo mais longo entre a onda P (despolarização atrial) e a onda QRS (despolarização ventricular).

Atualizações e Acréscimos

Além de atualizar o material em toda a obra, de modo a refletir os avanços na fisiologia e na medicina, os autores acrescentaram os seguintes itens:

- As questões de avaliação ao final de cada capítulo são novas ou atualizadas. Além disso, foram reorganizadas de acordo com a taxonomia de Bloom e refletem uma gama de habilidades cognitivas, desde lembrança até síntese. As questões no nível mais alto de Bloom têm indícios que orientam o leitor para a figura, o quadro ou a seção relevante do texto ou incitam o raciocínio ao longo de linhas específicas
- Os capítulos foram cuidadosamente analisados com o propósito de fragmentar os tópicos complexos em segmentos menores e de mais fácil assimilação. Com isso em mente, os autores acrescentaram quase 100 subtítulos novos aos capítulos para auxiliar os estudantes a reconhecer rapidamente os tópicos cruciais apresentados e uma determinada seção do texto
- Os estudos de casos clínicos ao final de cada capítulo foram expandidos de modo a seguir o formato do Capítulo 19. Cada estudo de caso clínico apresenta agora várias questões "Reflita e revise". São oportunidades para os alunos conectarem aspectos da fisiologia em cada caso a partir do material que aprenderam nos capítulos anteriores. Trata-se de uma excelente maneira de assimilar conceitos e reforça a importância da aplicação dos princípios fisiológicos à fisiopatologia
- Todos os estudos de casos clínicos passaram a vir acompanhados de fluxogramas, fotografias clínicas ou outras ilustrações que auxiliam na interpretação dos casos clínicos da vida real
- Como parte de nosso esforço contínuo para apresentar a disciplina de fisiologia aos estudantes da maneira mais clara e completa, revisamos e acrescentamos numerosas ilustrações ao texto para fornecer informações atualizadas que refletem os mais recentes avanços na área
- Por fim, a popularidade do conceito "Princípios gerais da fisiologia", incluído na 13ª edição, motivou que fosse inserido com mais frequência nos capítulos da edição atual. Tais princípios também foram incorporados as 32 novas Aplicações do Conceito associadas às figuras em toda a obra. Isso combina dois valiosos recursos pedagógicos e reforça a abordagem integrada do aprendizado de fisiologia. Ficamos agradecidos com o retorno do corpo docente e dos leitores desta obra quanto aos benefícios dessa abordagem conceitual.

Capítulo 1 Foi acrescentado um novo fluxograma que mostra a sequência de eventos descritos no estudo de caso ao final do capítulo. Duas outras figuras foram revisadas e atualizadas e cinco novas questões de avaliação foram adicionadas ao final do capítulo.

Capítulo 2 Há uma nova imagem de um esfregaço de sangue que mostra eritrócitos falciformes. Três outras figuras e tabelas foram atualizadas e revisadas. Quatro novas questões foram adicionadas.

Capítulo 3 Foi adicionado material novo sobre os cílios móveis e não móveis e as ciliopatias. Também foi acrescida uma nova figura sobre a síntese de ATP. Um novo fluxograma mostrando o efeito da ingestão de furanocuramina na absorção intestinal de medicamentos foi acrescido ao estudo de caso no final do capítulo. Cinco figuras foram acrescidas para incrementar a compreensão dos leitores.

Capítulo 4 Foi inserida uma nova figura mostrando a diferença entre a água transcelular e a água paracelular e o movimento dos solutos. Uma nova microfotografia comparando eritrócitos normais e eritrócitos tumefeitos foi adicionada ao estudo de caso clínico ao final do capítulo. Três figuras foram atualizadas ou revisadas.

Capítulo 5 Há uma nova figura mostrando a estrutura do domínio geral dos receptores intracelulares. Um novo quadro foi acrescentado ao estudo de caso, de modo a ilustrar os mecanismos de insensibilidade da célula-alvo aos ligantes. Duas figuras adicionais foram atualizadas ou revisadas. O texto foi reorganizado para facilitar a compreensão dos leitores.

Capítulo 6 Foram acrescentadas novas figuras do cérebro de um paciente com esclerose múltipla, uma ilustração de uma sinapse elétrica e uma microfotografia de um corte transversal de um nervo. Outras 16 figuras foram revisadas ou atualizadas. Vários subtítulos foram acrescidos ao texto para mais bem dividir os assuntos complexos, melhorando a sua compreensão. A descrição da anatomia do cérebro foi reorganizada para equiparar as estruturas no adulto com as estruturas durante o desenvolvimento. A descrição do potencial de membrana em repouso foi reorganizada para promover maior compreensão.

Capítulo 7 Assim como no Capítulo 6, foram inseridos vários subtítulos no texto de modo a fragmentar os tópicos complexos em segmentos de mais fácil assimilação. As patologias oculares principais passaram a ser abordadas juntas em uma nova seção. Uma figura nova, mostrando a manobra de Epley, foi acrescentada ao estudo de caso e oito outras figuras foram atualizadas ou revisadas.

Capítulo 8 Duas figuras foram atualizadas ou revisadas, e o texto foi editado de modo a incluir as novas informações.

Capítulo 9 Além das cinco figuras revisadas, um novo fluxograma foi acrescido ao estudo de caso ao final do capítulo para ilustrar os eventos da hipertermia maligna. Vários subtítulos foram incorporados ao texto, de modo a fragmentar os tópicos complexos em segmentos de mais fácil assimilação.

Capítulo 10 Além das figuras revisadas, uma nova imagem de *C. tetani* foi adicionada ao estudo de caso no final do capítulo.

Capítulo 11 Além de quatro figuras atualizadas, há uma nova figura mostrando a fisiopatologia da acromegalia ao estudo de caso no final do capítulo.

Capítulo 12 O capítulo foi reorganizado de modo a apresentar informações básicas sobre o sangue. A discussão sobre fibras e suas funções na eletrofisiologia cardíaca foi atualizada. Sete figuras e dois quadros também foram atualizados ou revisados. Foi acrescentado um novo estudo de caso com duas figuras novas. Diversos subtítulos foram adicionados para fragmentar os tópicos complexos em segmentos de mais fácil assimilação.

Capítulo 13 Houve acréscimo de uma nova figura apresentando detalhes sobre os músculos da respiração durante a inspiração e a expiração e três outras figuras foram atualizadas ou revisadas.

Capítulo 14 Além das seis figuras revisadas ou atualizadas, foi inserida uma nova figura ilustrando a anatomia do rim humano. Foram acrescentados os efeitos na osmolaridade da medula renal.

Capítulo 15 Uma nova figura mostrando as microvilosidades intestinais foi acrescentada e 12 figuras foram revisadas e aprimoradas. Vários subtítulos foram inseridos para enriquecer o material.

Capítulo 16 Quatro figuras foram modificadas e novos subtítulos foram colocados.

Capítulo 17 Foi acrescentado texto novo e revisado às seções sobre contracepção, menopausa e relaxina. Uma nova figura mostrando a fisiopatologia do prolactinoma foi inserida e nove figuras foram modificadas ou atualizadas para refletir novas informações ou para aprimorar a apresentação.

Capítulo 18 Foi acrescentada uma figura (microfotografia do vírus Ebola) e quatro figuras foram atualizadas ou revisadas. Foram acrescentadas cinco “Aplicações do conceito” para algumas figuras.

Capítulo 19 O conteúdo foi cuidadosamente editado de modo a refletir as tendências atuais no diagnóstico e no tratamento das patologias apresentadas em cada estudo de caso.

Agradecimentos

Agradecemos aos milhares de estudantes que contribuíram para a nossa revisão desta décima quarta edição de *Vander | Fisiologia Humana*. Gostaríamos de agradecer também pelas contribuições das seguintes pessoas a esta nova edição (quaisquer erros cometidos são responsabilidade dos autores):

George A. Brooks,
University of California–Berkeley
David Gutterman,
Medical College of Wisconsin
Arshad Jahangir,
Aurora St. Luke's Medical Center
Sumana Koduri,
Medical College of Wisconsin
Beth Lalande,
Medical College of Wisconsin
Ruben Lewin,
Aurora St. Luke's Medical Center
Mingyu Liang,
Medical College of Wisconsin
David L. Mattson,
Medical College of Wisconsin
Steven Port,
Aurora St. Luke's Medical Center
Batul Valika,
Aurora St. Luke's Medical Center

Agradecemos a todos que auxiliaram na criação dos produtos digitais e complementares associados a esta obra. Expressamos nossa gratidão a Beth Altschafl, Jacques Hill, Kip McGilliard, Linda Ogren e Jennifer Rogers. Não poderíamos deixar de expressar nossa gratidão aos editores e à equipe da McGrawHill Education pela contribuição para a elaboração e a publicação deste livro, especialmente Fran Simon (Senior Product Developer), Amy Reed e Chloe Bouxsein (Brand Managers), Jim Connely (Marketing Manager), Vicki Krug (Core Project Manager), Sandy Ludovissy, Matt Backhaus (Designer) e Lori Hancock e Lorraine Buczek (Content Licensing Specialists). Não podemos esquecer as contribuições de C. Jeanne Patterson e das revisoras Kay J. Brimeyer e Julie A. Kennedy. Como sempre, agradecemos aos muitos estudantes e professores que nos enviaram suas críticas e sugestões de aprimoramento.

Eric P. Widmaier
Hershel Raff
Kevin T. Strang

Sumário

CAPÍTULO 1

Homeostasia

Base para a Fisiologia Humana



A manutenção da temperatura corporal é um exemplo de homeostasia.

O objetivo deste capítulo é fornecer uma orientação sobre a fisiologia humana e o papel central da homeostasia no estudo desta ciência. A compreensão das funções do corpo também demanda conhecimento das estruturas e das relações entre as partes do corpo. Por este motivo, este capítulo também apresenta o modo no qual o corpo é organizado em células, tecidos, órgãos, sistemas orgânicos e compartimentos de líquidos. Por último, são apresentados vários "Princípios Gerais da Fisiologia" que funcionam como temas unificadores em todo livro, e o leitor é incentivado a retornar a cada um para ver como se aplicam ao material descrito nos capítulos subsequentes. ■

1.1 O escopo da fisiologia humana

A **fisiologia** é o estudo de como os organismos vivos funcionam. Em uma extremidade do espectro a fisiologia inclui o estudo de moléculas individuais – por exemplo, como o formato e as propriedades elétricas de uma proteína específica permitem que ela atue como um canal para íons que se movem para dentro e para fora de uma célula. Na outra extremidade do espectro, aborda processos complexos que dependem de funções integradas de muitos órgãos no corpo – por exemplo, como o coração, os rins e várias glândulas trabalham todas juntas para causar a excreção de mais íons sódio na urina quando uma pessoa ingere comida salgada.

Os fisiologistas estão interessados na função e na integração – como partes do corpo interagem em vários níveis de organização, e mais importante, no organismo inteiro. Mesmo quando os fisiologistas estudam partes dos organismos, até chegar nas moléculas individuais, a intenção é, em última análise, aplicar as informações que eles obtêm para compreender a função do corpo inteiro. Como o fisiologista do século XIX Claude Bernard afirmou, "Após analisar os fenômenos, necessariamente precisamos sempre reconstruir nossa síntese fisiológica, de modo a observar a *ação conjunta* de todas as partes que isolamos…"

Finalmente, em muitas áreas deste texto, vamos relacionar a fisiologia com a saúde humana. Alguns estados doentios podem ser observados como a fisiologia "dando errado" ou **fisiopatologia**, o que torna a compreensão da fisiologia essencial para o estudo e a prática da medicina. Com efeito, muitos fisiologistas estão de fato envolvidos na pesquisa das bases fisiológicas de uma ampla gama de doenças. Vamos apresentar neste texto muitos exemplos da fisiologia subjacente a uma doença. Um índice útil de todas as doenças e condições clínicas comentadas nessa obra, assim como suas causas e tratamentos, está no Apêndice B.

Primeiro vamos ter uma visão geral da organização anatômica do corpo humano, incluindo as formas nas quais as células do corpo são organizadas em níveis mais elevados de estrutura. Como veremos ao longo do texto, as estruturas dos objetos – como o coração, os pulmões ou os rins – determinam em grande parte suas funções.

1.2 Como o corpo é organizado?

As unidades estruturais mais simples nas quais um organismo multicelular complexo pode ser dividido e ainda reter as características funcionais da vida são chamadas de **células** (**Figura 1.1**). Cada ser humano começa com uma única célula, um óvulo fertilizado, que se divide para criar duas células, cada uma se divide para gerar quatro células e assim em diante. Se a multiplicação celular fosse o único evento que ocorresse, o resultado final seria uma massa esférica de células idênticas. Durante o desenvolvimento, entretanto, cada célula torna-se especializada no desempenho de uma determinada função, como produzir força ou movimento ou gerar sinais elétricos. O processo de transformar uma célula não especializada em uma célula especializada é conhecido como **diferenciação celular**, cujo estudo é uma das áreas mais interessantes atualmente na biologia. Podem ser identificados cerca de 200 tipos distintos de células no corpo em termos de diferenças na estrutura e na função. Quando as células são classificadas de acordo com os amplos tipos de função que executam, entretanto, surgem quatro grandes

categorias: (1) células musculares, (2) neurônios, (3) células epiteliais e (4) células do tecido conjuntivo. Em cada uma destas categorias funcionais, vários tipos de células executam variações de sua função especializada. Por exemplo, existem três tipos de células musculares – esquelética, cardíaca e lisa. Estas células diferem umas das outras no formato, nos mecanismos de controle de sua atividade contrátil e na sua localização nos vários órgãos do corpo, mas cada uma delas é uma célula muscular.

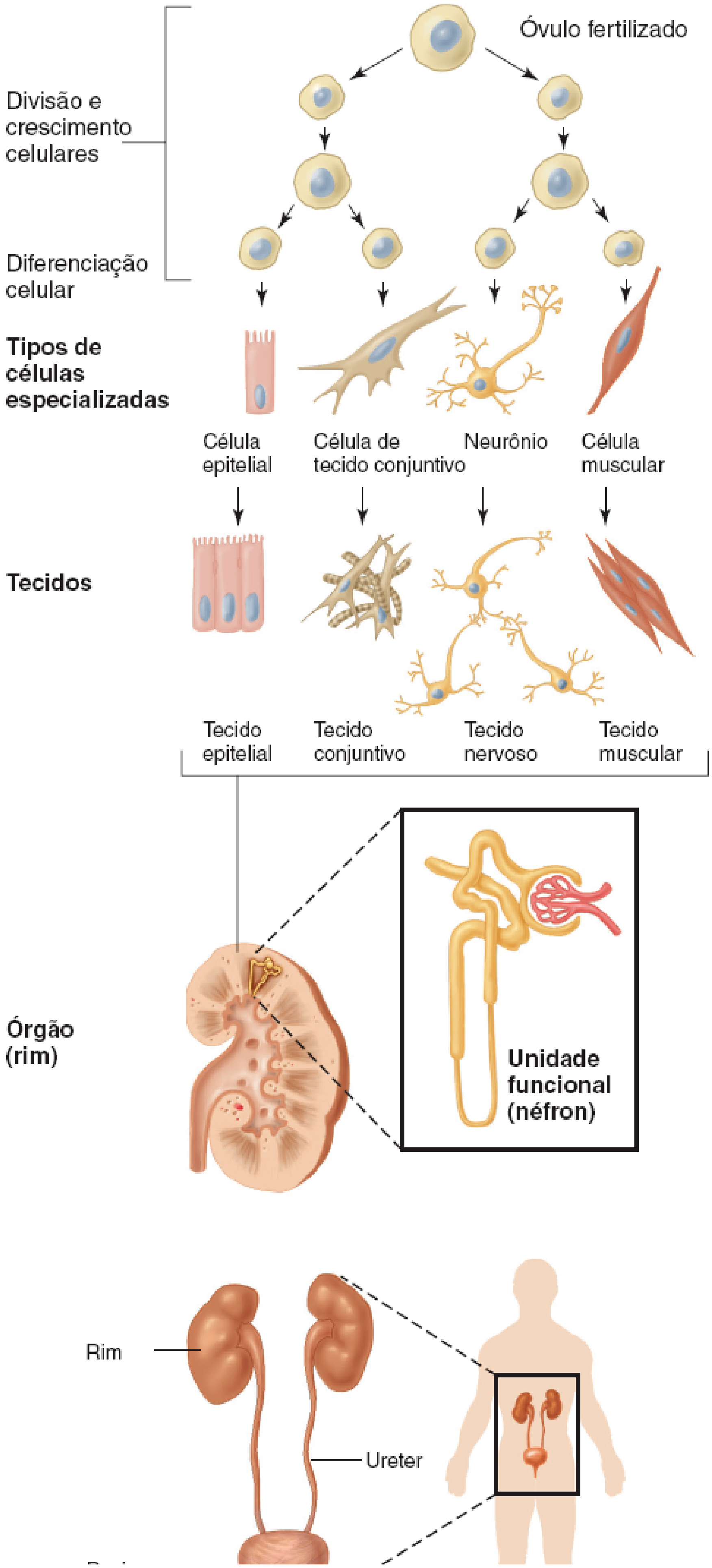




Figura 1.1 Níveis de organização celular. O néfron não está desenhado na escala.

Além da diferenciação, as células migram para novas localizações durante o desenvolvimento e formam adesões seletivas com outras células para produzir estruturas multicelulares. Assim, as células do corpo se organizam entre si em várias combinações para formar uma hierarquia de estruturas organizadas. As células diferenciadas com propriedades semelhantes se agregam para formar **tecidos**. Correspondendo às quatro categorias gerais de células diferenciadas, existem quatro tipos gerais de tecido: (1) **tecido muscular**, (2) **tecido nervoso**, (3) **tecido epitelial** e (4) **tecido conjuntivo**. O termo *tecido* é usado de diferentes formas. É formalmente definido como um agregado de único tipo de células especializadas. Entretanto, também é comumente usado para denotar a trama celular geral de qualquer órgão ou estrutura – por exemplo, tecido renal ou tecido pulmonar, cada qual na verdade contendo todos os quatro tipos de tecido.

Um tipo de tecido se combina com outros tipos de tecido para formar os **órgãos**, como o coração, os pulmões e os rins. Os órgãos, por sua vez, trabalham juntos como **sistemas orgânicos**, como o sistema urinário (ver Figura 1.1). Agora vamos fazer uma breve discussão de cada um dos quatro tipos gerais de células e tecidos que compõem os órgãos do corpo humano.

Células musculares e tecido muscular

Como já mencionado, existem três tipos de células musculares. Estas formam o tecido muscular esquelético, cardíaco ou liso. Todas as **células musculares** são especializadas em gerar força mecânica. As células do músculo esquelético estão ligadas por meio de outras estruturas aos ossos e produzem movimentos dos membros ou do tronco. Elas também estão presas à pele, como os músculos que produzem expressões faciais. A contração do músculo esquelético é feita sob controle voluntário, o que significa, simplesmente, que a pessoa pode contrair um músculo esquelético sempre que deseja. As células musculares cardíacas são encontradas apenas no coração. Quando as células musculares cardíacas geram força, o coração se contrai e consequentemente bombeia sangue para a circulação. As células do músculo liso circundam muitas estruturas tubulares no corpo, os vasos sanguíneos, por exemplo, ou o tubo gastrintestinal – e sua contração reduz o diâmetro ou encurta o comprimento destes tubos. Por exemplo, a contração das células musculares lisas ao longo do esôfago – o tubo que liga a faringe ao estômago – ajuda a “espremer” o alimento engolido no sentido do estômago. Os tecidos musculares cardíaco e liso são chamados de músculo “involuntário”, porque não é possível alterar de forma consciente a atividade destes tipos de músculo. No Capítulo 9, será possível aprender sobre a estrutura e a função de cada um destes três tipos de células musculares.

Neurônios e tecido nervoso

Um **neurônio** é uma célula do sistema nervoso especializada em iniciar, integrar e conduzir os sinais elétricos para outras células, às vezes a longas distâncias. Um sinal pode iniciar novos sinais elétricos em outros neurônios, ou pode estimular uma célula glandular a secretar substâncias ou a uma célula muscular a se contrair. Assim, os neurônios fornecem um dos meios principais de controle das atividades de outras células. A incrível complexidade das conexões entre os neurônios fundamenta tais fenômenos como consciência e percepção. Uma coleção de neurônios forma o tecido nervoso, como o do cérebro ou da medula espinal. Em algumas partes do corpo, as extensões celulares de muitos neurônios são acondicionadas junto com o tecido conjuntivo; estas extensões dos neurônios formam um **nervo**, que carreia sinais de muitos neurônios entre o sistema nervoso e outras partes do corpo. Os neurônios, o tecido nervoso e o sistema nervoso serão discutidos no Capítulo 6.

Células epiteliais e tecido epitelial

As **células epiteliais** são especializadas em secreção e absorção seletivas de íons e moléculas orgânicas e para proteção. Estas células são caracterizadas e nomeadas de acordo com seus formatos únicos, incluindo cuboide (formato de cubo), colunar (alongado), pavimentosa (achatada) e ciliada. O tecido epitelial (conhecido como **epitélio**) pode se formar a partir de qualquer tipo de célula epitelial. Os epitélios podem ser organizados em tecido com a espessura de uma única célula, chamado de epitélio simples, ou tecido mais espesso, composto por numerosas camadas de células, chamado de epitélio estratificado. O tipo de epitélio que se forma em uma dada região do corpo reflete a função daquele epitélio particular. Por exemplo, o epitélio que reveste a superfície interna da principal via respiratória, a traqueia, é composto por células epiteliais ciliadas (ver Capítulo 13). O movimento destes cílios ajuda a empurrar o muco subindo pela traqueia em direção à boca, o que auxilia a evitar que partículas aéreas e poluentes alcancem o tecido pulmonar sensível.

Os epitélios estão localizados nas superfícies que cobrem o corpo ou órgãos individuais e revestem as superfícies internas das estruturas tubulares e ocas dentro do corpo, como a traqueia, que já foi mencionada. As células epiteliais repousam em uma camada extracelular de proteína chamada de **membrana basal**, que (dentre outras funções) ancora o tecido (**Figura 1.2**). O lado

da célula ancorada para a membrana basal é chamado de lado basolateral, o lado oposto, que está voltado para o interior (chamado de lúmen) de uma estrutura como a traqueia ou os túbulos dos rins, é chamado de lado apical. Uma característica que define muitos epitélios é que os dois lados de todas as células epiteliais no tecido desempenham diferentes funções fisiológicas. Além disso, as células são mantidas juntas ao longo das suas superfícies laterais e membranas basolaterais pelas barreiras extracelulares chamadas de zônulas de oclusão (ver a seguir na Figura 3.9B e C uma descrição das zônulas de oclusão). As zônulas de oclusão funcionam como barreiras seletivas que regulam a troca de moléculas. Por exemplo, como apresentado na Figura 1.2 para os túbulos renais, as membranas apicais transportam solutos úteis como a glicose a partir do lúmen tubular para o interior da célula epitelial; os lados basolaterais das células transportam glicose para fora da célula e para o líquido circundante, onde pode alcançar a corrente sanguínea. As zônulas de oclusão evitam que a glicose vaze "de volta".

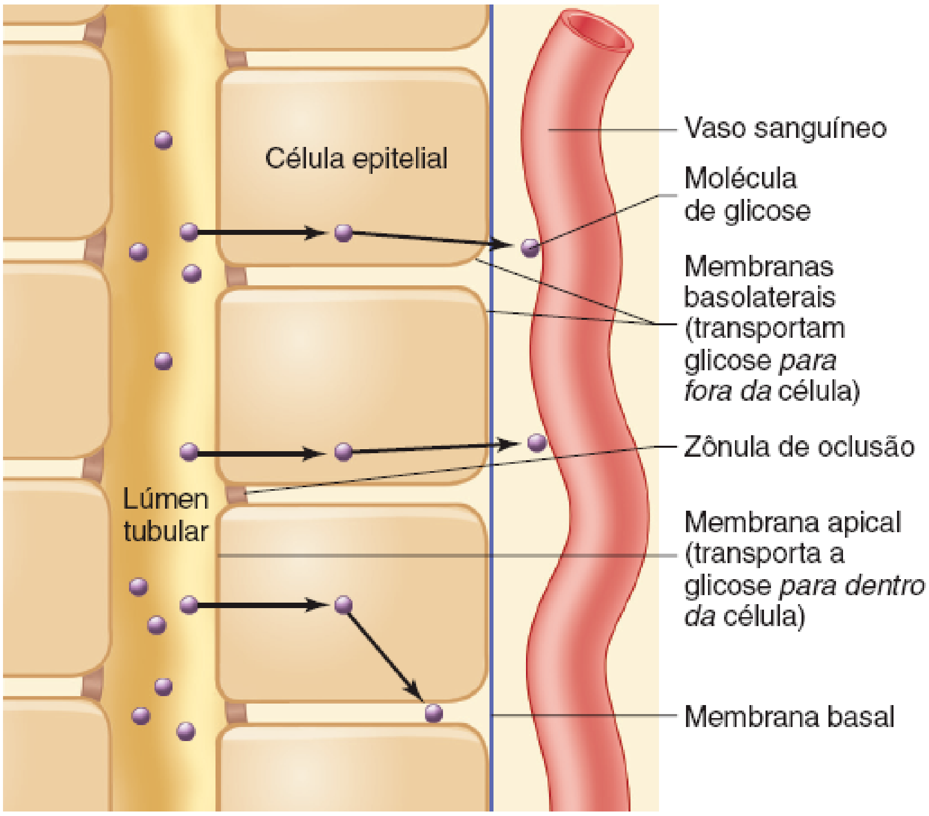


Figura 1.2 Tecido epitelial que reveste o lado interno de uma estrutura como um túbulo renal. O lado basolateral das células é fixado à membrana basal. Cada lado da célula pode executar diferentes funções, como neste exemplo no qual a glicose é transportada através do epitélio, primeiro para dentro da célula e depois para fora da célula.

Células do tecido conjuntivo e tecido conjuntivo

As **células do tecido conjuntivo** conectam, ancoram e sustentam as estruturas do corpo. Algumas células do tecido conjuntivo são encontradas na rede frouxa de células e fibras subjacentes à maioria das camadas epiteliais, chamada de tecido conjuntivo frouxo. Outro tipo, chamado tecido conjuntivo denso, inclui o tecido resistente, rígido que compõe os tendões e ligamentos. Outros tipos de tecido conjuntivo incluem ossos, cartilagens e tecido adiposo. Finalmente, o sangue é um tipo de tecido conjuntivo líquido. Isso porque as células no sangue têm a mesma origem embrionária do resto do tecido conjuntivo e porque o sangue conecta os vários órgãos e tecidos do corpo por meio do aporte de nutrientes, remoção de escórias metabólicas e transporte de sinais químicos a partir de uma parte do corpo para outra.

Uma função importante de alguns tipos de tecido conjuntivo é formar a **matriz extracelular** (MEC) ao redor das células. A MEC é composta por uma mistura de proteínas; polissacarídios (cadeias de moléculas de açúcar) e, em alguns casos, minerais, específicos para qualquer tecido. A MEC serve para duas funções gerais: (1) fornece uma estrutura para as fixações celulares e (2) transmite as informações na forma de mensageiros químicos para as células a fim de ajudar a regular sua atividade, migração, crescimento e diferenciação.

Algumas das proteínas da MEC são conhecidas como **fibras**, incluindo **fibras de colágeno**, semelhantes a cordas, e **fibras de elastina**, semelhantes a elásticos. Outras são uma mistura de proteínas não fibrosas que contêm carboidrato. De certo modo, a MEC é análoga ao concreto reforçado. As fibras da matriz, em particular o colágeno, que constitui até um terço de todas as proteínas do corpo, são como a rede de ferro reforçada ou hastes no concreto. As moléculas de proteína com carboidrato são análogas ao cimento circundante. Entretanto, estas moléculas não são apenas material de acondicionamento inerte como no concreto, mas funcionam como moléculas de adesão ou reconhecimento entre as células. Assim, são elos na comunicação entre as moléculas mensageiras extracelulares e as células.

Órgãos e sistemas de órgãos

Os órgãos são compostos por dois ou mais dos quatro tipos de tecidos dispostos em várias proporções e padrões, como lâminas, tubos, camadas, feixes e tiras. Por exemplo, os rins são compostos por (1) uma série de pequenos tubos, cada um composto por um epitélio simples; (2) vasos sanguíneos, cujas paredes contêm quantidades variáveis de músculo liso e tecido conjuntivo; (3) extensões de neurônios que terminam próximo das células musculares e epiteliais e (4) uma rede frouxa de elementos de tecido conjuntivo que se entremeiam pelos rins e incluem a cápsula de proteção que circunda o órgão.

Muitos órgãos estão organizados em pequenas subunidades semelhantes, chamadas de **unidades funcionais**, cada uma executando a função do órgão. Por exemplo, a unidade funcional do rim, o néfron, tem os pequenos tubos mencionados no parágrafo anterior. A produção total de urina pelos rins é a soma da produção de 2 milhões ou mais de néfrons individuais.

Finalmente, temos o sistema orgânico, uma coleção de órgãos que juntos executam uma função geral (ver Figura 1.1). Por exemplo, o sistema urinário é composto pelos rins; pela bexiga; pelos ureteres, os tubos que saem dos rins para a bexiga, e pela uretra, o tubo que sai da bexiga para o exterior. O **Quadro 1.1** lista os componentes e as funções dos sistemas orgânicos no corpo. É importante reconhecer, entretanto, que os sistemas orgânicos não funcionam "em um vácuo", ou seja, funcionam juntos para manter um corpo saudável. Como um exemplo, a pressão arterial é controlada pela atuação conjunta dos sistemas circulatório, urinário, nervoso e endócrino trabalhando juntos.

1.3 Compartimentos de líquidos do corpo

Outra forma útil de se pensar sobre como o corpo está organizado é considerar os compartimentos líquidos do corpo. Onde chamamos de "líquido corporal", estamos nos referindo à solução aquosa de substâncias dissolvidas como oxigênio, nutrientes e resíduos. Esta solução é encontrada dentro e ao redor de todas as células do corpo e nos vasos sanguíneos e é conhecida como o **ambiente interno**. Os líquidos corporais existem em dois principais compartimentos: intracelular e extracelular. O **líquido intracelular** está contido em todas as células do corpo e responde por cerca de 67% de todo o líquido no corpo. Coletivamente, o líquido presente no sangue e nos espaços que circundam as células é chamado de **líquido extracelular**, ou seja, que está fora das células. Deste, cerca de apenas 20 a 25% estão na porção líquida do sangue, que é chamado de **plasma**, na qual as várias células do sangue estão suspensas. O restante, 75 a 80% do líquido extracelular, que fica ao redor e entre as células, é chamado de **líquido intersticial**. O espaço preenchido pelo líquido intersticial é chamado de **interstício**. Portanto, o volume total de líquido extracelular é a soma dos volumes do plasma e do líquido intersticial. A **Figura 1.3** resume os volumes relativos de água em diferentes compartimentos de líquido do corpo. A água representa 55 a 60% do peso corporal em um adulto.

À medida que o sangue flui pelos menores vasos sanguíneos em todas as partes do corpo, o plasma troca oxigênio, nutrientes, resíduos e outras substâncias com o líquido intersticial. Graças a estas trocas, as concentrações de substâncias dissolvidas são praticamente idênticas no plasma e no líquido intersticial, exceto pela concentração de proteína (que, como você aprenderá no Capítulo 12, permanece maior no plasma do que no líquido intersticial). Com esta principal exceção, o líquido extracelular inteiro pode ser considerado como tendo uma composição homogênea de solutos. Por outro lado, a composição do líquido extracelular é muito diferente da composição do líquido intracelular. Manter as diferenças na composição do líquido através da membrana celular é uma forma importante na qual as células regulam sua própria atividade. Por exemplo, o líquido intracelular contém muitas proteínas diferentes importantes na regulação celular de eventos de crescimento e metabolismo. Estas proteínas precisam ser retidas no líquido intracelular e não são necessárias no líquido extracelular.

Quadro 1.1 Sistemas orgânicos do corpo.

Sistema	Principais órgãos ou tecidos	Funções principais
Circulatório	Coração, vasos sanguíneos, sangue	Transporte de sangue por todo o corpo
Digestório	Boca, glândulas salivares, faringe, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, ânus, pâncreas, fígado, vesícula biliar	Digestão e absorção de nutrientes e água; eliminação de resíduos
Endócrino	Todas as glândulas ou órgãos que secretam hormônios: pâncreas, testículos, ovários, hipotálamo, rins, hipófise, tireoide, paratireoides, suprarrenais, estômago, intestino delgado, fígado, tecido adiposo, coração e glândula pineal e células endócrinas em outros órgãos	Regulação e coordenação de muitas atividades no corpo, incluindo crescimento, metabolismo, reprodução, pressão arterial, equilíbrio hidreletrolítico e outros
Imunológico	Leucócitos e seus órgãos de produção	Defesa contra patógenos
Tegumentar	Pele	Proteção contra lesão e desidratação; defesa contra patógenos; regulação da temperatura corporal
Linfático	Vasos linfáticos, linfonodos	A coleta de líquido extracelular para ser "devolvido" ao sangue;

		participação nas defesas imunológicas; absorção de gorduras a partir do sistema digestório
Musculoesquelético	Cartilagem, osso, ligamentos, tendões, articulações, músculo esquelético	Suporte, proteção e movimento do corpo; produção de células do sangue
Nervoso	Cérebro, medula espinal, nervos periféricos e gânglios, órgãos dos sentidos	A regulação e a coordenação de muitas atividades no corpo; detecção e resposta a mudanças nos ambientes interno e externo; estados de consciência, aprendizado, memória, emoção, outras
Genital	Homem: testículos, pênis e ductos e glândulas associadas	Homem: produção de espermatozoides, transferência de espermatozoides para a mulher
	Mulher: ovários, tubas uterinas, útero, vagina e glândulas mamárias	Mulher: produção de óvulos, fornecimento de ambiente nutritivo para o embrião e feto em desenvolvimento; nutrição da criança
Respiratório	Nariz, faringe, laringe, traqueia, brônquios, pulmões	Troca de dióxido de carbono e oxigênio, regulação da concentração do íon hidrogênio nos líquidos corporais
Urinário	Rins, ureteres, bexiga, uretra	Regulação da composição do plasma pela excreção controlada de íons, água e escórias orgânicas

A compartimentalização é uma característica importante da fisiologia e é alcançada por barreiras entre os compartimentos. As propriedades das barreiras determinam quais substâncias podem se mover entre os compartimentos. Estes movimentos, por sua vez, respondem pelas diferenças na composição de diferentes compartimentos. No caso dos compartimentos de líquidos corporais, as membranas plasmáticas que circundam cada célula separam o líquido intracelular do líquido extracelular. Os Capítulos 3 e 4 descrevem as propriedades das membranas plasmáticas e como elas são responsáveis pelas profundas diferenças entre os líquidos intracelular e extracelular. Por outro lado, os dois compartimentos do líquido extracelular – o líquido intersticial e o plasma – são separados um do outro pelas paredes dos vasos sanguíneos. O Capítulo 12 discute como esta barreira normalmente mantém a maior parte do líquido extracelular no compartimento intersticial e restringe as proteínas principalmente ao plasma.

Com esta compreensão da organização estrutural do corpo, descreveremos como o equilíbrio é mantido no ambiente interno do corpo.

1.4 Homeostasia | Característica que define a fisiologia

Desde os primeiros dias da fisiologia – pelo menos desde o período de Aristóteles – os médicos reconhecem que a boa saúde estava de alguma forma associada ao equilíbrio entre as múltiplas forças que sustentam a vida (“humores”) no corpo. Foi necessário um milênio, entretanto, para que os cientistas determinassem o que estava sendo equilibrado e como este equilíbrio era alcançado. O advento de ferramentas modernas de ciência, incluindo o simples microscópio, levou à descoberta de que o corpo humano é composto por trilhões de células, cada uma capaz de permitir o movimento de algumas substâncias – mas não outras – através da membrana celular. Durante os séculos XIX e XX, ficou claro que a maioria das células está em contato com o líquido intersticial. Foi descoberto, por outro lado, que o líquido intersticial está em um estado de fluxo, com a água e solutos como íons e gases se movendo para frente e para trás através dele entre o interior das células e o sangue nos capilares próximos (ver Figura 1.3A).

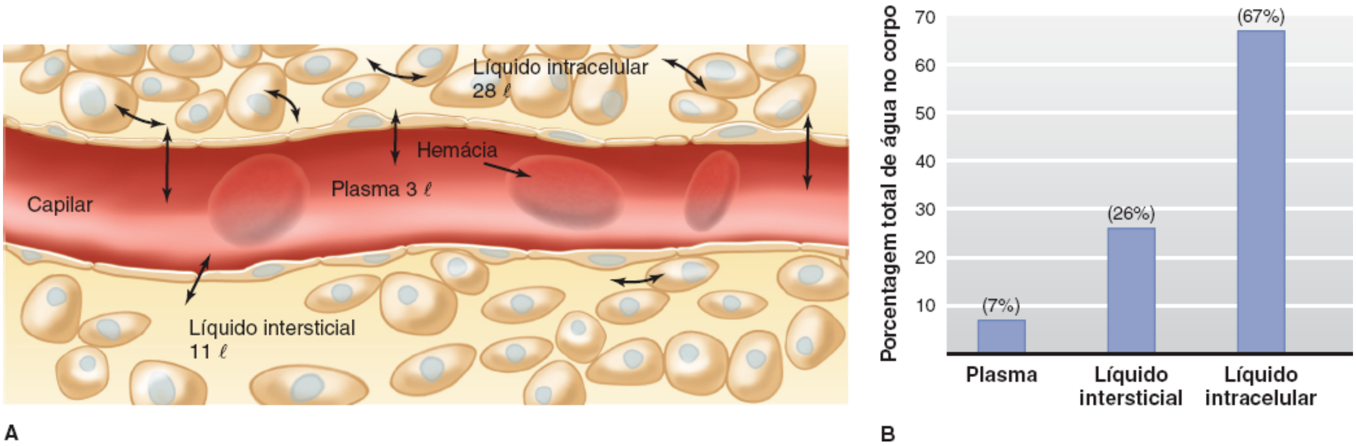


Figura 1.3 Compartimentos de líquidos do corpo. Os volumes são de uma pessoa de 70 kg. **A.** As setas bidirecionais indicam que o líquido consegue se mover entre os dois compartimentos adjacentes. A água total do corpo é cerca de 42 ℓ, o que compõe em torno de 55 a 60% do peso corporal. **B.** Porcentagem aproximada de água total do corpo normalmente encontrada em cada compartimento.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual fração da água total do corpo é extracelular? Considere que a água constitui 60% do peso corporal de uma pessoa. A água extracelular do corpo representa que fração do peso corporal de uma pessoa?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Posteriormente, foi determinado, com cuidadosa observação, que a maioria das variáveis fisiológicas comuns encontradas em organismos saudáveis como os seres humanos – pressão arterial, temperatura corporal e fatores transportados pelo sangue como oxigênio, glicose e íons sódio, por exemplo – é mantida dentro de uma faixa previsível. Isso é verdade apesar das condições ambientais externas que podem estar longe de serem constantes. Assim nasceu a ideia, desenvolvida primeiro por Claude Bernard, de um ambiente interno constante que é um pré-requisito para a boa saúde, um conceito posteriormente refinado pelo fisiologista americano Walter Cannon, que criou o termo *homeostasia*.

Originalmente, **homeostasia** foi definida como um estado de equilíbrio razoavelmente estável entre variáveis fisiológicas, como as que já foram descritas. Entretanto, esta simples definição não permite que uma pessoa aprecie completamente o que implica a homeostasia. Provavelmente não existe algo como uma variável fisiológica que se mantém constante por longos períodos. De fato, algumas variáveis sofrem oscilações razoavelmente drásticas em torno de um valor médio durante o curso de um dia, e ainda assim são consideradas como em balanço. Isso ocorre porque a homeostasia é um processo *dinâmico*, não um processo estático.

Considere as oscilações na concentração de glicose no sangue durante o curso de 1 dia (**Figura 1.4**). Após uma refeição comum, os carboidratos no alimento são degradados no intestino em moléculas de glicose, que são absorvidas pelo epitélio intestinal e liberadas no sangue. Como consequência, a concentração de glicose no sangue aumenta consideravelmente em um curto período após a refeição. Claramente, tão grande mudança na concentração sanguínea de glicose não é consistente com a ideia de um ambiente interno estável ou estático. O importante é que, uma vez que a concentração sanguínea de glicose aumenta, mecanismos compensatórios restabelecem a concentração pré-prandial. Esses mecanismos compensatórios homeostáticos, entretanto, não ultrapassam de modo significativo no sentido oposto. Ou seja, em geral, a glicose no sangue não cai abaixo da concentração pré-prandial ou a queda é mínima em relação a esse valor. No caso da glicose, o sistema endócrino é responsável principalmente por este ajuste, mas uma ampla variedade de sistemas de controle pode ser iniciada para regular outros processos homeostáticos. Nos próximos capítulos, veremos como cada órgão do corpo humano contribui para a homeostasia, às vezes de múltiplas formas, e geralmente, em sintonia um com outro.

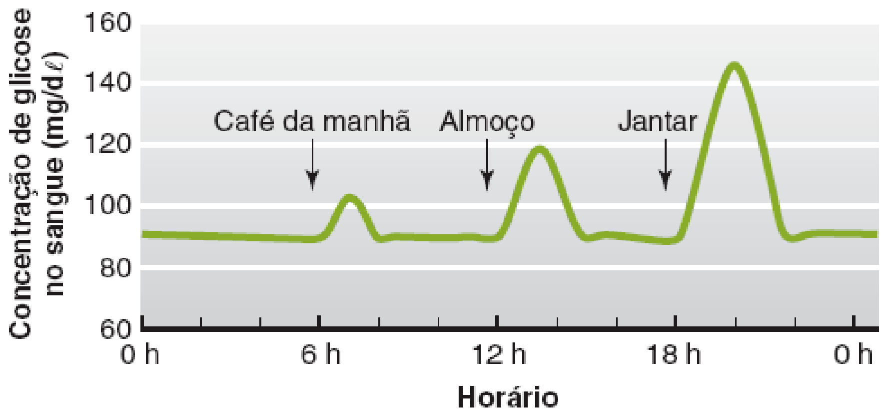


Figura 1.4 Alterações da concentração sanguínea de glicose durante um período típico de 24 h. Observe que a concentração de glicose aumenta após cada refeição, mais ainda após refeições mais fartas e retorna para concentração pré-prandial rapidamente. O perfil apresentado aqui é de uma pessoa homeostática para a glicose no sangue, embora as concentrações deste açúcar variem consideravelmente durante o dia.

A homeostasia, portanto, não significa que uma dada função fisiológica ou variável é rigidamente constante com relação ao tempo, mas que ela flutua em uma faixa previsível e, com frequência, estreita. Quando alterada para cima ou baixo em relação à faixa normal, ela é restaurada para o normal.

O que significa quando dizemos que algo varia dentro de uma faixa normal? Isso depende do que estamos monitorando. Se os níveis de oxigênio e dióxido de carbono no sangue arterial de uma pessoa saudável forem medidos, eles dificilmente variam com o tempo, mesmo se a pessoa praticar exercícios. Tal sistema é dito como sendo estreitamente controlado e demonstra muito pouca variabilidade ou dispersão em torno de um valor médio. As concentrações de glicose no sangue, como vimos, variam

consideravelmente ao longo de 24 h. No entanto, se a concentração média de glicose diária for determinada na mesma pessoa em muitos dias consecutivos, ela seria muito mais previsível ao longo de dias ou até em anos, do que medidas individuais aleatórias de glicose durante um único dia. Em outras palavras, pode existir variação considerável nos valores de glicose em curtos períodos, mas essa variação é menor quando feita a média durante longos períodos. Isso levou ao conceito de que a homeostasia é um estado de **constância dinâmica**. Em tal estado, uma variável como a glicose no sangue pode oscilar no curto período, mas é estável e previsível quando calculada a sua média a longo prazo.

Também é importante perceber que uma pessoa pode ser homeostática para uma variável, mas não para outra. A homeostasia pode ser descrita de forma diferente, portanto, para cada variável. Por exemplo, desde que a concentração do íon sódio no sangue permaneça dentro de alguns poucos pontos percentuais de sua faixa normal, existe a homeostasia de Na^+. Entretanto, uma pessoa cuja concentração de Na^+ é homeostática pode sofrer outros distúrbios, como um pH baixo anormal no sangue, resultante de doença renal, uma condição que pode ser fatal. Apenas uma variável não homeostática, entre as muitas que podem ser descritas, pode ter consequências potencialmente fatais. Muitas vezes, quando uma variável apresenta desequilíbrio significativo, outras variáveis no corpo se tornam não homeostáticas como consequência deste desequilíbrio. Por exemplo, quando você se exercita intensamente e começa a ficar quente, você transpira, o que ajuda a manter a homeostasia da temperatura corporal. Isso é importante, porque muitas células (notavelmente os neurônios) funcionam mal em temperaturas elevadas. Entretanto, a água que é perdida da transpiração cria uma situação na qual a água total do corpo não está mais em balanço. Em geral, se todos os principais sistemas orgânicos estiverem operando de forma homeostática, uma pessoa está com boa saúde. Alguns tipos de doença, na verdade, podem ser definidos como a perda da homeostasia em um ou mais sistemas no corpo. Elaborando na nossa definição anterior de fisiologia, portanto, quando a homeostasia é mantida, chamamos de *fisiologia*; quando não é, nos referimos à fisiopatologia (do grego *pathos*, que significa "sofrimento" ou "doença").

1.5 Características gerais dos sistemas de controle homeostático

As atividades das células, tecidos e órgãos têm de ser reguladas e integradas uma com a outra de modo que qualquer mudança no líquido extracelular inicie uma reação para corrigir a mudança. Os mecanismos compensatórios que medeiam tais respostas são executados pelos **sistemas de controle homeostáticos**.

Considere novamente um exemplo de regulação da temperatura corporal. Neste momento, o indivíduo está em repouso, um homem com roupa leve em um quarto com temperatura de 20°C e moderada umidade. Sua temperatura corporal interna é 37°C e ele está perdendo calor para o ambiente externo porque apresenta uma temperatura menor. Entretanto, as reações químicas que ocorrem nas células do seu corpo estão produzindo calor em uma taxa igual à taxa de perda de calor. Nessas condições, o corpo não sofre perda nem ganho efetivo de calor e a temperatura corporal permanece constante. O sistema está em um **estado de equilíbrio dinâmico**, definido como um sistema em que uma determinada variável – a temperatura neste caso – não está mudando, mas na qual energia (neste caso, calor) tem de ser adicionada de forma contínua para manter uma condição constante. (O estado de equilíbrio dinâmico é diferente do **equilíbrio**, no qual uma determinada variável não está mudando, mas não é necessária uma introdução de energia para manter essa constância.) A temperatura do estado de equilíbrio dinâmico em nosso exemplo é conhecida como o **ponto preestabelecido** (*set point*) do sistema termorregulador.

Este exemplo ilustra uma generalização crucial sobre homeostasia. A estabilidade de uma variável ambiental interna é alcançada ao balancear o influxo e o efluxo. No exemplo anterior, a variável (temperatura corporal) permanece constante porque a produção metabólica de calor (entrada) é igual à perda de calor pelo corpo (saída).

Agora imagine que seja diminuída rapidamente a temperatura da sala para, por exemplo, 5°C e mantida nesse valor. Isso aumenta imediatamente a perda de calor pela pele quente do indivíduo, comprometendo o equilíbrio entre a perda e o ganho de calor. Portanto, a temperatura corporal começa a cair. Muito rapidamente, entretanto, várias respostas homeostáticas ocorrem para limitar a queda. A **Figura 1.5** resume essas respostas. *O leitor é incentivado a estudar a Figura 1.5 e sua legenda com cuidado porque a figura é típica das usadas por todo o restante do livro para ilustrar os sistemas homeostáticos, e a legenda enfatiza várias convenções comuns para tais figuras.*

A primeira resposta homeostática é a constrição dos vasos sanguíneos da pele, reduzindo o fluxo de sangue na pele. Isso reduz a perda de calor do sangue quente pela pele e para o ambiente e ajuda a manter a temperatura corporal. Em uma temperatura ambiente de 5°C, entretanto, a contração dos vasos sanguíneos não consegue por si só eliminar a perda extra de calor pelo corpo. Como a pessoa apresentada na foto de abertura do capítulo, o indivíduo joga seus ombros para a frente e se abraça, de modo a reduzir a área superficial da pele disponível para perda de calor. Isso ajuda um pouco, mas a perda de calor persiste e a temperatura corporal continua caindo, embora mais lentamente. Claramente, então, se a perda excessiva de calor (efluxo) não pode ser evitada, a única forma de restaurar o equilíbrio entre o influxo e o efluxo de calor é aumentar o influxo e é exatamente isso que ocorre. O indivíduo começa a tremer, e as reações químicas responsáveis pelas contrações dos músculos esqueléticos, que constituem os calafrios, produzem muito calor.

Sistemas de retroalimentação

O sistema termorregulador descrito é um exemplo de sistema de **retroalimentação (*feedback*) negativa**, na qual um aumento ou uma redução na variável a ser regulada traz respostas que tendem a mover a variável no sentido oposto ("negativa" para) ao da

mudança original. Assim, em nosso exemplo, uma redução na temperatura corporal levou a respostas que tendiam a aumentar a temperatura corporal – ou seja, a move no sentido do valor original.

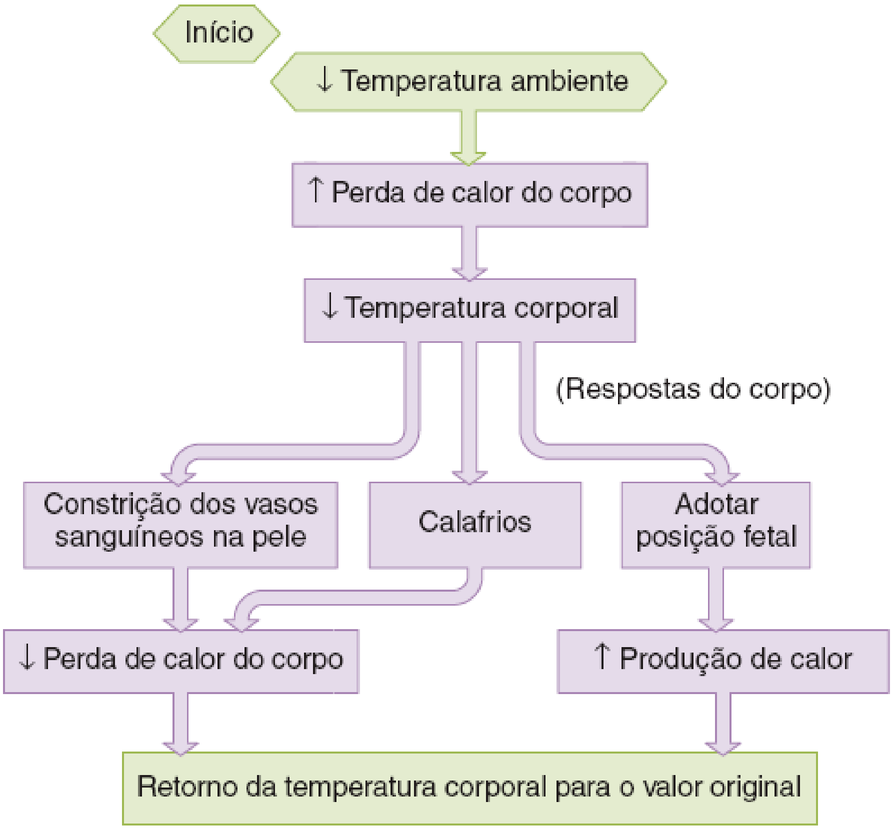


Figura 1.5 Um sistema de controle homeostático mantém a temperatura corporal quando a temperatura ambiente cai. Este fluxograma é típico dos usados nessa obra para ilustrar os sistemas homeostáticos e devem ser observadas algumas convenções. O sinal "Início" indica onde começar. As setas próximas de cada termo dentro das caixas indicam aumentos ou reduções. As setas que conectam duas caixas na figura indicam causa e efeito, ou seja, uma seta pode ser lida como "causa" ou "leva a". (Por exemplo, a temperatura ambiente reduzida "leva a" maior perda de calor pelo corpo.) Em geral, você deve adicionar as palavras "tende a" ao pensar sobre essas relações de causa e efeito. Por exemplo, a temperatura ambiente reduzida tende a provocar aumento da perda de calor pelo corpo, e adotar posição fetal tende a reduzir a perda de calor. É necessário qualificar a relação nesta forma porque as variáveis como produção e perda de calor estão sob a influência de muitos fatores, alguns dos quais se opõem um ao outro.

Sem a retroalimentação negativa, oscilações como algumas das descritas neste capítulo seriam muito maiores e, portanto, a variabilidade em um dado sistema aumentaria. A retroalimentação negativa também evita a persistência das respostas compensatórias a uma perda da homeostasia. Os detalhes dos mecanismos e das características da retroalimentação negativa em diferentes sistemas serão discutidos nos próximos capítulos. No momento, é importante reconhecer que a retroalimentação negativa é vital nas verificações e no equilíbrio na maioria das variáveis fisiológicas.

A retroalimentação negativa pode ocorrer aos níveis do órgão, das células ou moléculas. Por exemplo, a retroalimentação negativa regula muitos processos enzimáticos, como apresentado no esquema na **Figura 1.6**. (Uma enzima é uma proteína que catalisa reações químicas.) Neste exemplo, o produto formado a partir de um substrato por uma enzima inibe, de modo retrógrado, a ação da enzima. Isso pode ocorrer por vários processos, tais como a modificação química da enzima pelo produto da reação. A produção do trifosfato de adenosina (ATP) dentro das células é um bom exemplo de processo químico regulado por retroalimentação. Normalmente, as moléculas de glicose são enzimaticamente degradadas dentro das células para liberar parte da energia química que estava contida nas ligações da molécula. Esta energia é então armazenada nas ligações do ATP. A energia do ATP pode ser posteriormente aproveitada pelas células para energizar funções como contração muscular, secreções celulares e transporte de moléculas pelas membranas celulares. À medida que o ATP se acumula na célula, entretanto, ele inibe a atividade de algumas das enzimas envolvidas na degradação da glicose. Portanto, à medida que as concentrações de ATP aumentam dentro de uma célula, a produção adicional de ATP é alentecida devido à retroalimentação negativa. Por outro lado, se as concentrações intracelulares de ATP diminuírem, a retroalimentação negativa é removida e mais glicose é degradada de modo que mais ATP possa ser produzido.

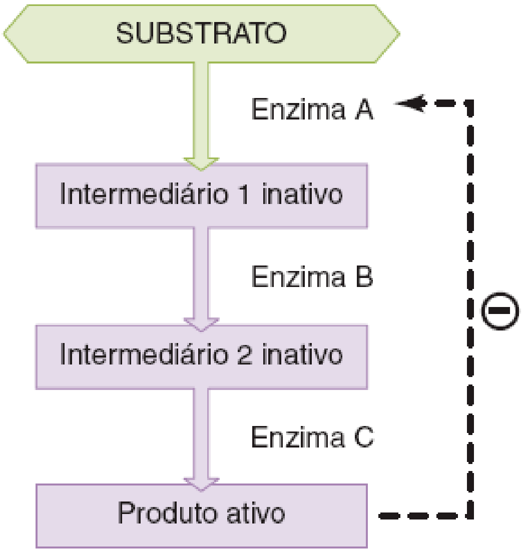


Figura 1.6 Exemplo hipotético de retroalimentação negativa (como indicada pelo sinal de menos circundado e a linha pontilhada de retroalimentação) que ocorre em um conjunto de reações químicas sequenciais. Ao inibir a atividade da primeira enzima envolvida na formação de um produto, o produto pode regular a taxa de sua própria formação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual seria o efeito sobre esta via se a retroalimentação negativa fosse removida?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Nem todas as formas de retroalimentação são negativas. Em alguns casos, a **retroalimentação (*feedback*) positiva** acelera um processo, gerando um sistema "explosivo". Este caso está contra o princípio fisiológico geral da homeostasia, porque a retroalimentação positiva não tem meios óbvios para ser interrompida. Não surpreende, portanto, que a retroalimentação positiva seja muito menos comum na natureza do que a retroalimentação negativa. Contudo, existem exemplos na fisiologia nos quais a retroalimentação positiva é muito importante. Um exemplo bem descrito, que você aprenderá no Capítulo 17, é o processo de parto. À medida que os músculos uterinos se contraem e a cabeça do feto é pressionada contra o colo uterino da mãe durante o trabalho de parto, sinais são transmitidos pelos nervos do colo uterino para o cérebro da mãe. O cérebro inicia a secreção para o sangue de uma molécula chamada ocitocina a partir da glândula hipófise da mãe. A ocitocina é um potente estimulante de mais contrações uterinas. À medida que o útero se contrai mais forte em resposta à ocitocina, a cabeça do feto é empurrada com mais força contra o colo uterino, fazendo com que ele se estique mais, isso envia mais sinais nervosos para o cérebro da mãe, resultando em mais secreção de ocitocina. Este ciclo autoperpetuante continua até que, finalmente, o feto força caminho pelo colo uterino esticado e nasce.

Restabelecimento dos *set points*

Como vimos, as mudanças no ambiente externo podem deslocar uma variável de seu ponto preestabelecido (*set point*). Além disso, os *set points* para muitas variáveis reguladas podem ser restabelecidos fisiologicamente para um novo valor. Um exemplo comum é a febre, a elevação da temperatura corporal que ocorre em resposta à infecção e que é, de certa forma, análoga a elevar a regulação de um termostato em uma sala. Os sistemas de controle homeostático que regulam a temperatura corporal ainda estão funcionando durante a febre, mas eles mantêm a temperatura em um valor mais elevado. Esta elevação regulada da temperatura corporal é uma adaptação para combater a infecção, porque a temperatura elevada inibe a proliferação de alguns patógenos. Na verdade, por isso que a febre é precedida por calafrios e tremores. O *set point* para a temperatura corporal foi restabelecido para um valor maior e o corpo responde com tremores para gerar calor.

O exemplo da febre pode ter deixado a impressão de que os *set points* são restabelecidos apenas em resposta a estímulos externos, como a presença de patógenos, mas esse não é o caso. De fato, os *set points* para muitas variáveis reguladas mudam de modo rítmico todos os dias. Por exemplo, o *set point* para a temperatura corporal é maior durante o dia do que à noite.

Embora o restabelecimento de um *set point* seja uma adaptação em alguns casos, em outros ele simplesmente reflete as demandas oponentes de diferentes sistemas regulatórios. Isso traz mais uma generalização. Não é possível manter tudo constante por meio de sistemas de controle homeostático. No nosso exemplo anterior, a temperatura corporal era mantida apesar de grandes oscilações na temperatura ambiente, mas apenas porque o sistema de controle homeostático provocou grandes mudanças no fluxo de sangue na pele e contração dos músculos esqueléticos. Além disso, como muitas propriedades do ambiente interno estão intimamente inter-relacionadas, é frequentemente possível manter uma propriedade relativamente estável apenas por deslocar

outras para fora do seu *set point* usual. Isso é o que chamamos de "demandas que se embatem", o que explica o fenômeno mencionado anteriormente sobre o jogo mútuo entre a temperatura corporal e o balanço de água durante o exercício.

As generalizações que indicamos sobre os sistemas de controle homeostático estão resumidas no **Quadro 1.2**. Um ponto adicional é que, como está ilustrado pela regulação da temperatura corporal, em geral, múltiplos sistemas controlam um único parâmetro. O valor adaptável de tal redundância é que ele fornece um ajuste muito mais fino e também permite que ocorra a regulação mesmo quando um dos sistemas não está funcionando apropriadamente por causa de doença.

Regulação por pré-alimentação (*feedforward*)

Outro tipo de processo regulador usado junto com frequência em associação com os sistemas de retroalimentação é a **pré-alimentação** (*feedforward*), na qual as mudanças em variáveis reguladas são antecipadas antes de realmente ocorrerem. O controle da temperatura corporal é um bom exemplo de um processo de pré-alimentação (*feedforward*). Os neurônios termossensíveis que desencadeiam a regulação por retroalimentação negativa da temperatura corporal quando ela começa a cair estão localizados dentro do corpo. Além disso, existem neurônios termossensíveis na pele; estas células, na verdade, monitoram a temperatura externa. Quando a temperatura externa cai, como nosso exemplo, esses neurônios detectam imediatamente a mudança e retransmitem esta informação para o cérebro. O cérebro então envia sinais para os vasos sanguíneos e os músculos, resultando em conservação de calor e aumento da produção de calor. Desta forma, as respostas termorreguladoras compensatórias são ativadas *antes* que a temperatura externa mais fria possa causar a queda da temperatura interna do corpo. Em outro exemplo familiar, o cheiro de comida deflagra respostas nervosas dos receptores de odor no nariz para as células do sistema digestório. O efeito é preparar o sistema digestório para a chegada de alimento antes mesmo de o consumirmos, por exemplo, ao induzir a saliva a ser secretada na boca e fazer o estômago produzir ácido. Assim, a regulação por pré-alimentação (*feedforward*) melhora a velocidade das respostas homeostáticas do corpo e minimiza flutuações no nível da variável a ser regulada – ou seja, ele reduz o desvio do *set point*.

Quadro 1.2	Algumas generalizações importantes sobre os sistemas de controle homeostático.
A estabilidade de uma variável interna ambiental é alcançada pelo equilíbrio do influxo e do efluxo. O importante não é a magnitude absoluta dos influxos e dos efluxos, mas o equilíbrio entre eles.	
Na retroalimentação negativa, uma mudança na variável a ser regulada provoca respostas que tendem a mover a variável no sentido oposto ao da mudança original – ou seja, de volta para o valor inicial (*set point*).	
Os sistemas de controle homeostático não conseguem manter a constância completa de uma dada característica do ambiente interno. Portanto, qualquer variável regulada terá uma faixa mais ou menos estreita de valores normais, dependendo das condições do ambiente externo.	
O *set point* de algumas variáveis reguladas pelos sistemas de controle homeostático pode ser restabelecido – ou seja, fisiologicamente elevado ou reduzido.	
Nem sempre é possível para os sistemas de controle homeostático manter todas as variáveis dentro de uma faixa normal estreita em resposta a um desafio ambiental. Existe uma hierarquia de importância, de modo que algumas variáveis podem ser alteradas de forma marcante para manter outras dentro de sua faixa normal.	

Em nossos exemplos, a regulação *feedforward* utiliza um conjunto de detectores ambientais externos ou internos. É provável, entretanto, que muitos exemplos de regulação por pré-alimentação (*feedforward*) resultem de um fenômeno diferente – o aprendizado. Nas primeiras vezes em que ocorrem, no início da vida, as perturbações no ambiente externo provavelmente provocam mudanças relativamente grandes nos fatores ambientais internos regulados. Ao responder a tais mudanças, o sistema nervoso central aprende a antecipá-las e resistir a elas de forma mais efetiva. Uma forma familiar deste caso é o aumento da frequência cardíaca que ocorre em um atleta pouco antes de começar uma competição.

1.6 Componentes dos sistemas de controle homeostático

Reflexos

O sistema termorregulador que usamos como exemplo na seção anterior e muitos dos outros sistemas de controle homeostático pertencem a uma categoria geral de sequências de estímulo-resposta conhecidas como *reflexos*. Embora em alguns reflexos estejamos cientes do estímulo e/ou da resposta, muitos reflexos que regulam o ambiente interno ocorrem sem nossa percepção consciente.

No sentido mais restrito do termo, um **reflexo** é uma resposta específica, involuntária, não premeditada e inerente a um estímulo particular. Os exemplos de tais reflexos incluem afastar a sua mão de um objeto quente ou fechar os olhos quando um objeto se aproxima rapidamente do rosto. Muitas respostas, entretanto, parecem ser automáticas e estereotipadas, mas na verdade são o resultado de aprendizado e da prática. Por exemplo, um motorista experiente executa muitas manobras complicadas ao dirigir um carro. Para o motorista, estes movimentos são, em grande parte, automáticos, estereotipados e não premeditados, mas eles ocorrem apenas porque um grande esforço consciente foi usado para aprender os movimentos. Chamamos tais reflexos de

reflexos aprendidos ou **reflexos adquiridos**. Em geral, a maioria dos reflexos, não importa o quão simples ele pareça ser, está sujeita a alteração pelo aprendizado.

A via que medeia um reflexo é conhecida como **arco reflexo** e seus componentes são apresentados na **Figura 1.7**. Um **estímulo** é definido como uma mudança detectável no ambiente interno ou externo, como uma mudança na temperatura, concentração plasmática de potássio ou pressão arterial. Um **receptor** detecta a mudança ambiental. Um estímulo atua sobre um receptor para produzir um sinal que é enviado para um **centro de integração**. O sinal viaja entre o receptor e o centro de integração ao longo da **via aferente** (o termo geral *aferente* significa "transportar", neste caso, para o centro de integração).

Um centro de integração recebe com frequência os sinais de muitos receptores, alguns dos quais respondem a tipos muito diferentes de estímulos. Assim, o efluxo de um centro de integração reflete o efeito total do aporte aferente completo, ou seja, representa uma integração de numerosos *bits* de informações.

O produto de saída de um centro de integração é enviado para o último componente do sistema, cuja mudança na atividade constitui a resposta global do sistema. Este componente é conhecido como **efetor**. A informação que vai de um centro de integração para um efetor é como um comando direcionando o executor para alterar sua atividade. Esta informação viaja ao longo da **via eferente** (o termo geral *eferente* significa "afastar-se", neste caso, do centro de integração).

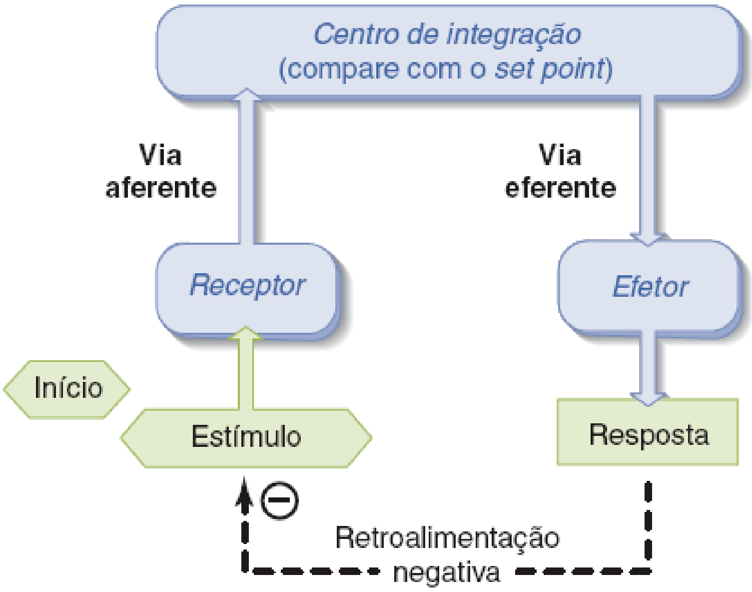


Figura 1.7 Componentes gerais de um arco reflexo que funciona como um sistema de controle por retroalimentação negativa. A resposta ao sistema tem o efeito de agir contra ou eliminar o estímulo. Este fenômeno de retroalimentação negativa é enfatizado pelo sinal de menos na alça pontilhada de retroalimentação.

Até aqui, descrevemos o arco reflexo como a sequência de eventos que ligam um estímulo a uma resposta. Se a resposta produzida pelo efetor provocar redução da magnitude do estímulo que disparou a sequência de eventos, então o reflexo leva a retroalimentação negativa e temos um típico sistema de controle homeostático. Nem todos os reflexos estão associados a tal retroalimentação. Por exemplo, o cheiro de alimento estimula o estômago a secretar moléculas importantes para a digestão, mas estas moléculas não eliminam o cheiro do alimento (o estímulo).

A **Figura 1.8** demonstra os componentes de um arco reflexo homeostático de retroalimentação negativa no processo de termorregulação. Os receptores de temperatura são as terminações de alguns neurônios em várias partes do corpo. Eles geram sinais elétricos nos neurônios em uma taxa determinada pela temperatura. Estes sinais elétricos são conduzidos por nervos contendo prolongamentos a partir dos neurônios – a via aferente – para o cérebro, onde está o centro de integração para regulação da temperatura. O centro de integração, por sua vez, envia sinais eferentes pelos neurônios em outros nervos que fazem com que os músculos esqueléticos e os músculos dos vasos sanguíneos da pele se contraiam. Os nervos para os músculos são a via eferente e os músculos são os efetores. A seta pontilhada e o sinal negativo indicam a natureza de retroalimentação negativa do reflexo.

Quase todos os corpos celulares podem agir como efetores nos reflexos homeostáticos. Os músculos e as glândulas, entretanto, são os principais efetores dos sistemas de controle biológico. No caso das glândulas, por exemplo, o efetor pode ser um hormônio secretado no sangue. Um **hormônio** é um tipo de mensageiro químico secretado no sangue por células do sistema endócrino (ver Quadro 1.1). Os hormônios podem atuar em muitas células diferentes simultaneamente porque eles circulam por todo o corpo.

Tradicionalmente, o termo *reflexo* era restrito a situações nas quais os receptores, a via aferente, o centro de integração e a via eferente são todos partes do sistema nervoso, como no reflexo termorregulador. Entretanto, os princípios são basicamente os mesmos quando um mensageiro químico transportado pelo sangue, em vez de um nervo, serve como via eferente, ou quando uma glândula serve como o centro de integração.

No nosso uso do termo *reflexo*, portanto, incluímos hormônios como componentes de reflexo. Além disso, dependendo da natureza específica do reflexo, o centro de integração pode estar localizado no sistema nervoso ou em uma glândula. Além disso, uma glândula pode agir em mais de uma forma em um reflexo. Por exemplo, quando a concentração de glicose no sangue é aumentada, esta alteração é detectada pelas células glandulares no pâncreas (receptor). Estas mesmas células liberam o hormônio insulina (efetor) no sangue, que reduz a concentração sanguínea de glicose.

Respostas homeostáticas locais

Além dos reflexos, outro grupo de respostas biológicas, chamado de **respostas homeostáticas locais**, é muito importante para homeostasia. Estas respostas são iniciadas por uma mudança no ambiente externo ou interno (ou seja, um estímulo) e induzem uma alteração na atividade celular com o efeito geral de neutralizar o estímulo. Como um reflexo, portanto, uma resposta local é o resultado de uma sequência de eventos procedentes de um estímulo. Diferente de um reflexo, entretanto, a sequência completa ocorre apenas na área do estímulo. Por exemplo, quando as células de um tecido se tornam muito metabolicamente ativas, elas secretam substâncias para o líquido intersticial que dilatam os vasos sanguíneos locais. O aumento de fluxo sanguíneo resultante aumenta a taxa de aporte dos nutrientes e do oxigênio a essa área e a taxa de retirada das escórias metabólicas. A importância das respostas locais é que elas fornecem mecanismos para a autorregulação local a áreas do corpo.

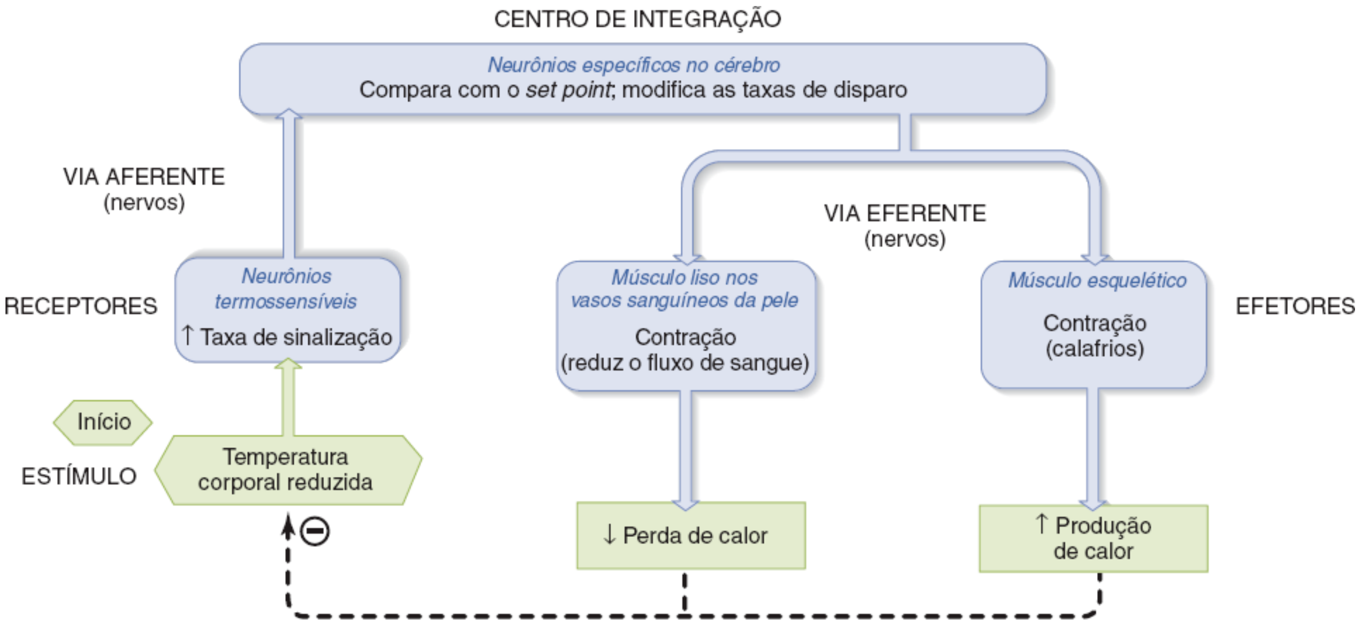


Figura 1.8 Reflexo para minimizar a redução da temperatura corporal que ocorre quando da exposição a uma temperatura ambiental externa reduzida. Esta figura fornece os componentes internos para o reflexo apresentados na Figura 1.5. A seta pontilhada e o ⊖ indicam a natureza de retroalimentação negativa do reflexo, denotando que as respostas do reflexo fazem com que a temperatura corporal reduzida retorne para o normal. Uma convenção adicional do fluxograma é apresentada nesta figura: As caixas em azul sempre indicam eventos que estão ocorrendo em estruturas anatômicas (marcados com a letra itálica em azul na parte superior da caixa).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que poderia acontecer com a via eferente neste sistema de controle se a temperatura corporal subisse acima do normal?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

1.7 O papel dos mensageiros químicos intercelulares na homeostasia

Essencial para os reflexos e as respostas homeostáticas locais – e, portanto, para a homeostasia – é a capacidade das células de se comunicarem entre si. Desta forma, as células do cérebro, por exemplo, podem ficar cientes das atividades das estruturas fora do cérebro, tais como o coração, e ajudar a regular estas atividades para atender a novos desafios homeostáticos. Na maioria dos casos, a comunicação intercelular é feita por mensageiros químicos. Existem quatro categorias de mensageiros: hormônios, neurotransmissores, substâncias parácrinas e autócrinas (**Figura 1.9**).

Como já foi mencionado, um hormônio é um mensageiro químico que habilita a célula secretora de hormônio a se comunicar com outras células com o sangue agindo como sistema de entrega. As células nas quais os hormônios atuam são chamadas de **células-alvo**. Os hormônios são produzidos e secretados por **glândulas endócrinas** ou células dispersas que estão distribuídas em outro órgão. Eles têm funções importantes em essencialmente todos os processos fisiológicos, incluindo crescimento, reprodução, metabolismo, equilíbrio mineral e pressão arterial e, com frequência, são produzidos sempre que a homeostasia é ameaçada.

Ao contrário dos hormônios, os **neurotransmissores** são mensageiros químicos liberados pelas terminações dos neurônios para outros neurônios, células musculares ou células glandulares. Um neurotransmissor se difunde através do líquido extracelular que separa o neurônio da sua célula-alvo; ele não é liberado no sangue como um hormônio. Os neurotransmissores e suas funções na sinalização neural e na função cerebral serão discutidos no Capítulo 6. No contexto da homeostasia, eles formam a base sinalizadora de muitos reflexos, além de terem uma participação vital nas respostas compensadoras para uma ampla gama de desafios, como a demanda de aumento das funções cardíaca e pulmonar durante o exercício.

Os mensageiros químicos participam não apenas nos reflexos, mas também nas respostas locais. Os mensageiros químicos envolvidos na comunicação local entre as células são conhecidos como **substâncias** (ou agentes) **parácrinas**. As substâncias parácrinas são sintetizadas por células e liberadas, após estímulo apropriado, no líquido extracelular. Elas então se difundem para as células vizinhas, algumas das quais são suas células-alvo. Considerando esta definição ampla, os neurotransmissores poderiam ser classificados como um subgrupo de substâncias parácrinas, mas, por convenção, não são. Após executarem suas funções, as substâncias parácrinas são em geral inativadas por enzimas locais e, portanto, não entram na corrente sanguínea em grandes quantidades. As substâncias parácrinas são produzidas por todo o corpo; um exemplo de seu importante papel na homeostasia que você aprenderá no Capítulo 15 é sua capacidade de ajuste fino da quantidade de ácido produzido pelas células do estômago em resposta à ingestão de alimento.

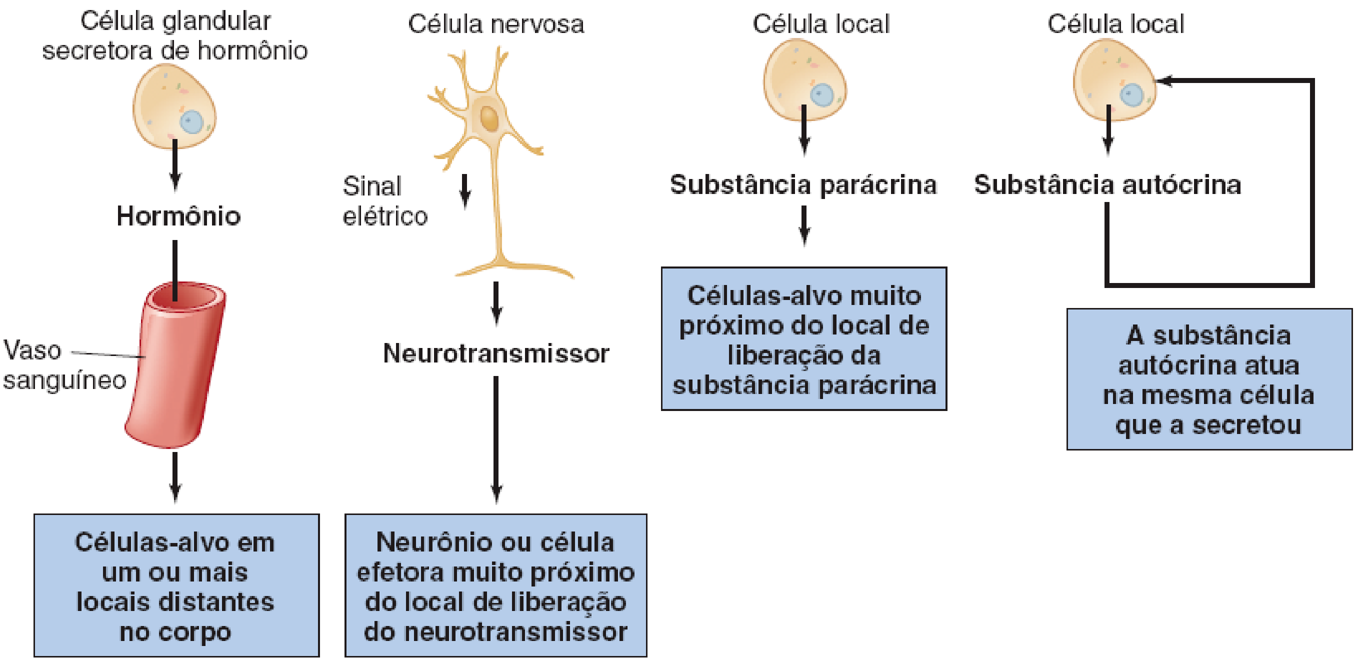


Figura 1.9 Categorias de mensageiros químicos. Com a exceção dos mensageiros autócrinos, todos os mensageiros atuam entre as células – ou seja, ao nível *inter*celular.

Existe uma categoria de mensageiros químicos locais que não são mensageiros *inter*celulares – ou seja, eles não se comunicam *entre* as células. Em vez disso, a substância química é secretada por uma célula para o líquido extracelular e então atua na própria célula que a secretou. Tais mensageiros são chamados de **substâncias** (ou agentes) **autócrinas** (ver Figura 1.9). Frequentemente, um mensageiro exerce funções parácrina e autócrina simultaneamente – ou seja, as moléculas do mensageiro liberadas por uma célula podem agir localmente nas células adjacentes assim como na mesma célula que liberou o mensageiro.

Um ponto de grande importância precisa ser enfatizado aqui para evitar confusão posterior. Um neurônio, uma célula de glândula endócrina e outro tipo de célula podem secretar o mesmo mensageiro químico. Em alguns casos, um determinado mensageiro pode funcionar como neurotransmissor, hormônio ou substância parácrina ou autócrina. A norepinefrina, por exemplo, não é apenas um neurotransmissor no cérebro; também é produzida como hormônio pelas células das glândulas suprarrenais.

Todos os tipos de comunicação intercelular descritos até aqui nesta seção envolvem a secreção de um mensageiro químico para o líquido extracelular. Entretanto, existem dois tipos importantes de comunicação química entre as células que não exigem tal secreção. O primeiro tipo ocorre através das junções comunicantes, que são ligações físicas conectando o citosol entre duas células (ver Capítulo 3). As moléculas conseguem se mover diretamente de uma célula para uma célula adjacente através das junções comunicantes sem entrar no líquido extracelular. No segundo tipo, o mensageiro químico não é de fato liberado pela célula que o produz, mas está, em vez disso, localizado na membrana plasmática dessa célula. Por exemplo, o mensageiro pode ser uma proteína da membrana plasmática com parte de sua estrutura se estendendo para o espaço extracelular. Quando a célula encontra outro tipo de célula capaz de responder ao mensageiro, as duas células se ligam através da proteína ligada na membrana. Este tipo de sinalização, às vezes chamada de *justácrina*, é especialmente importante para o crescimento e a diferenciação de

tecidos, assim como no funcionamento das células que protegem o corpo contra os patógenos (Capítulo 18). É uma forma pela qual tipos semelhantes de células "reconhecem" uma à outra e formam tecidos.

1.8 Processos relacionados à homeostasia

Adaptação e aclimatação

O termo **adaptação** denota uma característica que favorece a sobrevivência em ambientes específicos. Os sistemas de controle homeostático são adaptações biológicas herdadas. A capacidade de responder a um estresse ambiental específico não é fixada, entretanto, mas pode ser potencializada pela exposição prolongada a esse estresse. Este tipo de adaptação – o melhor funcionamento de um sistema homeostático já existente – é conhecido como **aclimatação**.

Vamos considerar a transpiração em resposta à exposição ao calor como um exemplo e realizar um simples experimento. No dia 1, expomos uma pessoa durante 30 min (min) a uma temperatura elevada e pedimos para ela fazer um teste de exercício padronizado. A temperatura corporal aumenta e começa a transpiração após um determinado período. A transpiração fornece um mecanismo para aumentar a perda de calor pelo corpo e, portanto, tende a minimizar o aumento na temperatura corporal em um ambiente quente. O volume de suor produzido nessas condições é medido. Então, por 1 semana, nosso sujeito entra em uma câmara de calor durante 1 ou 2 h (h) por dia e se exercita. No dia 8, sua temperatura corporal e taxa de transpiração são novamente medidos durante o mesmo teste de exercício realizado no dia 1. O impressionante achado é que a pessoa começa a transpirar mais cedo e mais abundantemente do que ela transpirou no dia 1. Como consequência, sua temperatura corporal não aumenta para praticamente o mesmo grau. A pessoa se torna aclimatizada para o calor. Ela sofreu uma mudança adaptativa induzida pela exposição repetida ao calor e agora é mais capaz de responder à exposição ao calor.

As aclimatações em geral são reversíveis. Se, no exemplo descrito, as exposições diárias ao calor forem interrompidas, a taxa de transpiração da pessoa reverterá para o valor pré-aclimatizado em um período relativamente curto.

As mudanças anatômicas e fisiológicas exatas que aumentam a capacidade de suportar mudança durante a aclimatação são extremamente variadas. Tipicamente, elas envolvem aumento do número, do tamanho ou da sensibilidade de um ou mais tipos celulares no sistema de controle homeostático que medeia a resposta básica.

Ritmos biológicos

Como já observado, uma característica impressionante de muitas funções corporais consiste nas mudanças rítmicas que elas manifestam. O tipo mais comum é o **ritmo circadiano**, que cicla aproximadamente uma vez a cada 24 h. Acordar e dormir, temperatura corporal, concentrações de hormônios no sangue, excreção de íons na urina e muitas outras funções sofrem variação circadiana; um exemplo deste tipo de ritmo é apresentado na **Figura 1.10**.

Qual a relação entre os ritmos biológicos e a homeostasia? Eles adicionam um componente antecipatório aos sistemas de controle homeostático, ou seja, um sistema de pré-alimentação (*feedforward*) operando sem detectores. As respostas homeostáticas por retroalimentação negativa que descrevemos anteriormente neste capítulo são respostas *corretivas*. Elas são iniciadas *após* o comprometimento do estado de equilíbrio dinâmico do indivíduo. Em contrapartida, os ritmos biológicos permitem que os mecanismos homeostáticos sejam utilizados de forma imediata e automática ao ativá-los quando é *provável* que ocorra um desafio, mas antes que ele realmente ocorra. Por exemplo, a temperatura corporal aumenta antes de a pessoa acordar em um típico ciclo dormir-acordar. Isso permite que o maquinário metabólico do corpo opere de forma mais eficiente imediatamente ao acordar, porque o metabolismo (as reações químicas) são, até certo ponto, termodependentes. Durante o sono, o metabolismo é mais lento do que durante as horas ativas e, portanto, a temperatura corporal cai durante esse período. Um ponto crucial envolvendo a maioria dos ritmos do corpo é que eles são acionados internamente. Os fatores ambientais não acionam o ritmo, mas fornecem indícios importantes para o **arrastamento** (*entrainment*), ou configuração das horas reais do ritmo. Um exemplo clássico vai esclarecer esta distinção.

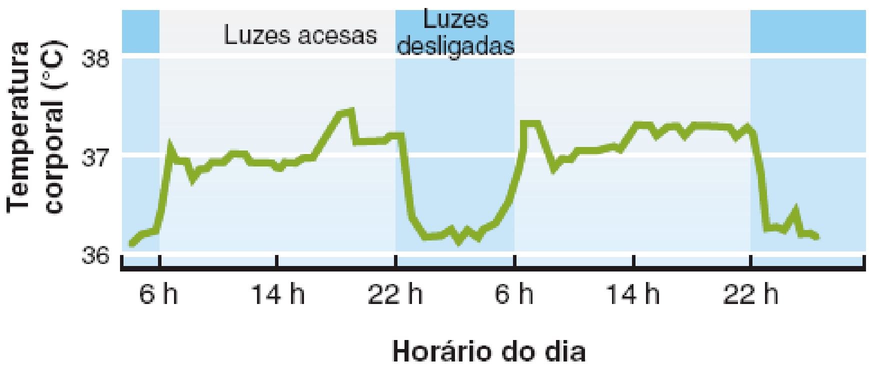


Figura 1.10 Ritmo circadiano da temperatura corporal em um ser humano com luzes acesas (barras abertas no topo) por 16 h e desligadas (barras azuis no topo) por 8 h. Observe o aumento na temperatura corporal que ocorre logo antes de ligar as luzes,

antecipando o aumento da atividade e do metabolismo que ocorrem durante as horas de vigília. Fonte: Moore-Ede, M.C., and F.M. Sulzman: “The Clocks that Time us,” Harvard, Cambridge (MA), 1982.

Pessoas foram colocadas em câmaras experimentais que as isolavam completamente de seu ambiente externo comum, incluindo o conhecimento da hora do dia. Durante os primeiros dias, elas foram expostas a um ciclo de descanso-atividade de 24 h no qual as luzes da sala eram ligadas e desligadas nos mesmos períodos em cada dia. Nessas condições, seus ciclos de dormir-acordar duravam 24 h. Então, todos os indícios ambientais do tempo foram eliminados e as pessoas foram autorizadas a controlar as luzes por sua conta. Imediatamente, seus padrões de dormir-acordar começaram a mudar. Em média, a hora de dormir começava 30 min mais tarde a cada dia, e o mesmo ocorreu com a hora de acordar. Assim, o ciclo dormir-acordar persistiu na completa ausência de indícios ambientais. Este ritmo é chamado de **ritmo de decurso livre** (hipernictemeral). Neste caso, é aproximadamente 24,5 h em vez de 24 h. Isso indica que são necessários indícios para configurar um ciclo circadiano para 24 h.

O ciclo claro-escuro é a pista ambiental mais importante em nossas vidas – mas não é o único. Outras incluem temperatura ambiental externa, hora da refeição e muitos indícios sociais. Assim, se várias pessoas forem submetidas ao experimento descrito isoladas umas das outras, seus ritmos de decurso livre seriam um tanto diferentes, mas se estiverem todas na mesma sala, os indícios sociais arrastariam todas para o mesmo ritmo.

Os indícios temporais ambientais também funcionam para ritmos de **deslocamento (mudança) de fase** – em outras palavras, para reajustar o relógio interno. Assim, se você viajar para o leste ou oeste em um diferente fuso horário, seu ciclo dormir-acordar e outros ritmos circadianos lentamente mudam para o novo ciclo claro-escuro. Estas mudanças demoram, entretanto, e a disparidade entre o tempo externo e o tempo interno é uma das causas dos sinais/sintomas de dissincronose (*jet lag*) – interrupção da homeostasia que leva a distúrbios gastrintestinais, redução na capacidade de vigilância e atenção, problemas com sono e sensação geral de mal-estar.

Sinais/sintomas semelhantes ocorrem em trabalhadores em turnos noturnos permanentes ou rotativos. Em geral estas pessoas não adaptam suas agendas mesmo após vários anos porque elas são expostas ao ciclo de claro-escuro do ambiente externo (a iluminação interna normal é muito fraca para funcionar como um bom arrastador). Em experimentos recentes, os trabalhadores do turno da noite foram expostos à luz interna extremamente forte enquanto trabalhavam e eram expostos a 8 h de escuro total durante o dia quando dormiam. Esta agenda produziu uma adaptação total para o trabalho no turno da noite dentro de 5 dias.

Qual é a base neural dos ritmos do corpo? Na parte do cérebro chamada hipotálamo, uma coleção específica de neurônios (o núcleo supraquiasmático) funciona como o principal **marca-passo** ou relógio para os ritmos circadianos. Como ela mantém a hora independente de qualquer pista ambiental externa ainda não está totalmente compreendido, mas parece que envolve o acionamento e o desligamento rítmicos de genes críticos nas células do marca-passo.

O marca-passo recebe informações a partir dos olhos e muitas outras partes do sistema nervoso e estas informações medeiam os efeitos de arraste exercidos pelo ambiente externo. Por outro lado, o marca-passo envia sinais neurais para outras partes do cérebro, que influenciam os vários sistemas do corpo, ativando alguns e inibindo outros. Uma saída do marca-passo vai para a **glândula pineal**, uma glândula no cérebro que secreta o hormônio **melatonina**. Estes sinais neurais do marca-passo fazem a glândula pineal secretar melatonina durante o escuro, mas não durante a luz do dia. Existe uma hipótese de que a melatonina atue como um importante mediador para influenciar outros órgãos diretamente ou alterar a atividade das partes do cérebro que controlam estes órgãos.

Balanceamento das substâncias químicas no corpo

Muitos sistemas homeostáticos regulam o equilíbrio entre o acréscimo e a remoção de uma substância química pelo corpo. A **Figura 1.11** é um esquema geral de possíveis vias envolvidas na manutenção de tal equilíbrio. O ***pool*** ocupa uma posição de importância central na planilha de equilíbrio. É a quantidade prontamente disponível da substância no corpo e, em geral, idêntica à quantidade presente no líquido extracelular. O *pool* recebe substâncias e as redistribui para todas as vias.

As vias à esquerda da Figura 1.11 são fontes de ganho efetivo para o corpo. Uma substância pode entrar no corpo por meio do sistema digestório ou dos pulmões. Alternativamente, uma substância pode ser sintetizada no corpo a partir de outros materiais.

As vias à direita da figura são as causas da perda efetiva pelo corpo. Uma substância pode ser perdida na urina, nas fezes, no ar expirado ou no líquido menstrual, assim como pela superfície do corpo como pele, pelo, narinas, suor ou lágrimas. A substância também pode ser quimicamente alterada por enzimas e assim ser removida pelo metabolismo.

A parte central da figura ilustra a distribuição da substância dentro do corpo. A substância pode ser retirada do *pool* e acumulada em locais de armazenamento – como o acúmulo de gordura no tecido adiposo. Por outro lado, ela pode deixar os depósitos de armazenamento e entrar novamente no *pool*. Finalmente, a substância pode ser incorporada de forma reversível em outra estrutura molecular, como os ácidos graxos nas membranas plasmáticas. A incorporação é reversível porque a substância é liberada novamente sempre que uma estrutura mais complexa é degradada. Esta via é diferente do armazenamento pelo fato de que a incorporação da substância em outras moléculas produz novas moléculas com funções específicas.

As substâncias não seguem necessariamente todas as vias deste esquema geral. Por exemplo, os minerais como Na^+ não podem ser sintetizados, normalmente não entram pelos pulmões e não podem ser removidos pelo metabolismo.

A orientação da Figura 1.11 ilustra duas generalizações importantes sobre o conceito de equilíbrio: (1) Durante qualquer período, o equilíbrio total do corpo depende de taxas relativas de ganho efetivo e perda efetiva para o corpo e (2) a concentração

do *pool* depende não apenas da quantidade total de substância no corpo, mas também das trocas da substância *dentro* do corpo.

Para qualquer substância, são possíveis três afirmações do equilíbrio total do corpo: (1) A perda excede o ganho, então a quantidade total da substância no corpo está caindo e a pessoa está em **balanço negativo**; (2) o ganho excede a perda, então a quantidade total de substância no corpo está aumentando e a pessoa está em **balanço positivo** e (3) o ganho é igual à perda e a pessoa está em **balanço estável**.

Está claro que um balanço estável pode ser afetado por uma mudança na quantidade a ser ganha ou perdida em qualquer via no esquema. Por exemplo, o aumento na transpiração pode provocar grave balanço negativo da água. Por outro lado, o balanço estável pode ser restaurado pelo controle homeostático de ingestão e da perda de água.

Vamos pegar o equilíbrio dos íons cálcio (Ca^{2+}) como outro exemplo. A concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular é crítico para o funcionamento normal das células, principalmente as células musculares e os neurônios, mas também para a formação e a manutenção do esqueleto. A maior parte do Ca^{2+} do corpo é encontrada nos ossos. Os sistemas de controle para o equilíbrio de Ca^{2+} visam ao intestino e aos rins de forma que o Ca^{2+} absorvido da dieta seja equilibrado com a quantidade excretada na urina. Durante o primeiro ano de vida e a infância, entretanto, o balanço efetivo de Ca^{2+} é positivo e o Ca^{2+} é depositado nos ossos em crescimento. Mais tarde, especialmente nas mulheres após a menopausa (ver Capítulo 17), Ca^{2+} é liberado dos ossos mais rápido do que pode ser depositado, de modo que mais Ca^{2+} é perdido na urina. Consequentemente, o *pool* de Ca^{2+} nos ossos se torna menor, a taxa de perda de Ca^{2+} do corpo excede a taxa de ingestão e o balanço de Ca^{2+} se torna negativo.

Em resumo, a homeostasia é um processo complexo e dinâmico, que regula as respostas adaptativas do corpo a mudanças nos ambientes externo e interno. Para funcionarem adequadamente, os sistemas homeostáticos exigem um sensor para detectar a mudança ambiental e um meio para produzir uma resposta compensadora. Como as respostas compensadoras exigem atividade muscular, mudanças comportamentais ou síntese de mensageiros químicos como os hormônios, a homeostasia é alcançada à custa de gasto energético. Os nutrientes que fornecem esta energia, assim como as estruturas celulares e reações químicas que liberam a energia armazenada nas ligações químicas dos nutrientes, estão descritos nos dois capítulos a seguir.

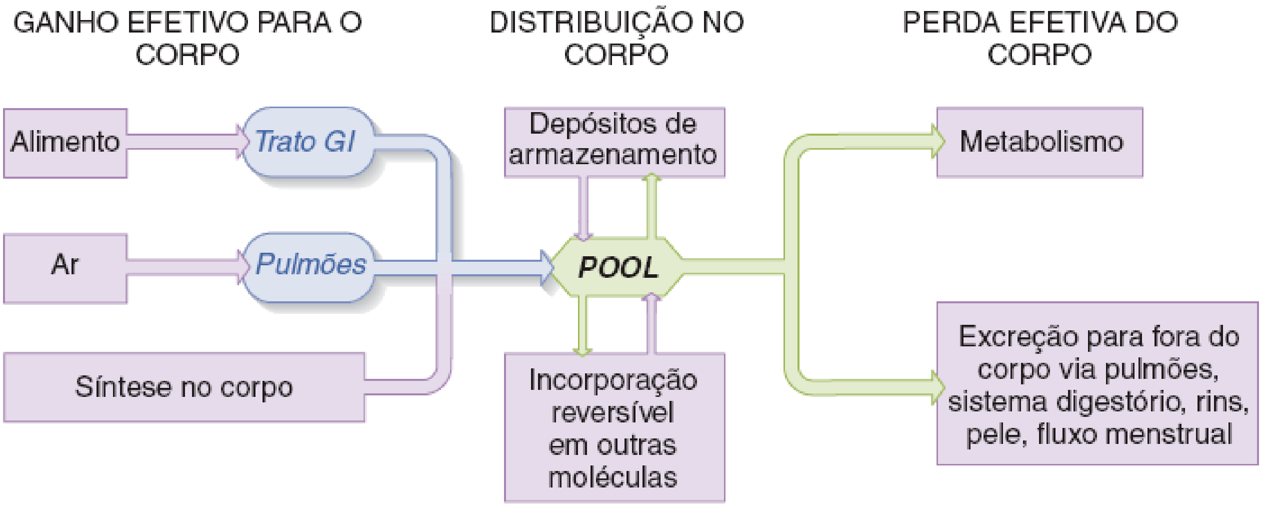


Figura 1.11 Diagrama de equilíbrio para uma substância química.

1.9 Princípios gerais da fisiologia

Quando você faz um estudo detalhado das funções do corpo humano, vários princípios fundamentais, gerais da fisiologia são observados repetidamente. Reconhecer estes princípios e como eles se manifestam em diferentes sistemas orgânicos pode fornecer uma compreensão mais profunda da função integrada do corpo humano. Para ajudá-lo a obter este conhecimento, iniciando com o Capítulo 2, a introdução para cada capítulo destacará os princípios gerais demonstrados naquele capítulo. Sua compreensão sobre como aplicar os princípios gerais da fisiologia a seguir para o conteúdo de um capítulo específico será testada com avaliações ao final do capítulo e nas questões de Aplicação do Conceito associadas a algumas figuras.

- ***A homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência***. A capacidade de manter as variáveis fisiológicas como a temperatura corporal e concentrações de glicose no sangue dentro de faixas normais é o princípio fundamental sob o qual a fisiologia baseia-se. Os processos de retroalimentação e pré-alimentação (*feedforward*) são cruciais para esse princípio. Os desafios para a homeostasia podem surgir a partir de doença ou fatores ambientais, como a fome ou exposição a extremos de temperatura
- ***As funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas entre si***. Os mecanismos fisiológicos operam e interagem no nível de células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos. Além disso, os diferentes sistemas orgânicos no corpo humano não funcionam independentes uns dos outros. Cada sistema, tipicamente, interage com um ou mais para controlar uma variável homeostática. Um bom exemplo que você aprenderá nos Capítulos 12 e 14 é a atividade coordenada dos sistemas

circulatório e urinário na regulação da pressão arterial. Este tipo de coordenação é chamado de "integração" nos contextos fisiológicos

- ***A maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas reguladores, com frequência trabalhando em oposição***. Tipicamente, os sistemas de controle no corpo humano operam de modo que uma dada variável, como a frequência cardíaca, receba sinais estimuladores e inibitórios. Como você aprenderá no Capítulo 6, por exemplo, o sistema nervoso envia ambos tipos de sinais para o coração; ajustando a proporção de sinais estimulatórios para inibitórios, permite um ajuste fino da frequência cardíaca sob condições de mudança como repouso ou exercício.
- ***O fluxo de informações entre as células, os tecidos e os órgãos é uma característica essencial da homeostasia e permite a integração de processos fisiológicos***. As células podem se comunicar com as células vizinhas por meio de sinais químicos secretados no local; um bom exemplo deste caso é a sinalização entre as células do estômago que resulta na produção de ácido, uma característica-chave da digestão de proteínas (ver Capítulo 15). As células em uma estrutura podem também se comunicar por longas distâncias usando sinais elétricos ou mensageiros químicos como os hormônios. A sinalização elétrica e hormonal será discutida por todo o livro e particularmente nos Capítulo 6, 7 e 11
- ***A troca controlada de materiais ocorre entre os compartimentos e através das membranas celulares***. O movimento de água e solutos – como íons, açúcares e outras moléculas – entre os líquidos extracelular e intracelular é crítico para a sobrevida de todas as células, tecidos e órgãos. Desta forma, importantes moléculas biológicas são entregues às células e os resíduos são removidos e eliminados do corpo. Além disso, a regulação da movimentação dos íons cria as propriedades elétricas que são essenciais para a função de muitos tipos celulares. Estas trocas ocorrem graças a vários mecanismos diferentes, que são introduzidos no Capítulo 4 e são reforçados quando for adequado para cada sistema orgânico por todo o livro
- ***Os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física.*** Por todo livro, você encontrará algumas reações químicas simples, como uma ligação reversível do oxigênio à proteína hemoglobina nas células vermelhas do sangue (Capítulo 13). Os mecanismos básicos que regulam tais reações são revisados no Capítulo 3. As leis físicas, como a gravidade, eletromagnetismo e a relação entre o diâmetro de um tubo e o fluxo de líquido pelo tubo, ajudam a explicar por que nos sentimos tontos ao ficar em pé muito rapidamente (Capítulo 12, mas também ver o Estudo de Caso Clínico que acompanha este capítulo), como nossos olhos detectam luz (Capítulo 7) e como insuflamos nossos pulmões com ar (Capítulo 13)
- ***Os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de matéria e energia***. O crescimento e a manutenção da homeostasia exigem a regulação do movimento e transformação de nutrientes que geram energia e blocos de construção moleculares entre o corpo e o ambiente e entre diferentes regiões do corpo. Os nutrientes são ingeridos (Capítulo 15), armazenados em várias formas (Capítulo 16) e, finalmente, metabolizados para fornecer energia que pode ser armazenada nas ligações do ATP (Capítulos 3 e 16). As concentrações de muitas moléculas inorgânicas também precisam ser reguladas para manter a estrutura e o funcionamento do corpo, por exemplo, o Ca^{2+} encontrado nos ossos (Capítulo 11). Uma das funções mais importantes do corpo é responder a demandas variáveis, como o aumento das necessidades de nutrientes e oxigênio pelos músculos exercitados. Isso requer alocação coordenada de recursos para regiões mais necessitadas em um momento específico. Os mecanismos pelos quais os sistemas orgânicos do corpo reconhecem e respondem às demandas dinâmicas são mencionados com frequência nos Capítulos 6 até 19
- ***A estrutura é um determinante da – e coevoluiu com – função***. A forma e a composição de células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos determinam como eles interagem um com outro e com o mundo físico. Por todo o texto, você verá exemplos de como diferentes partes do corpo convergem na sua estrutura para desempenhar funções semelhantes. Por exemplo, grandes elaborações das áreas superficiais para facilitar o transporte e a difusão por membrana podem ser observadas nos sistemas circulatório (Capítulo 12), respiratório (Capítulo 13), urinário (Capítulo 14), digestório (Capítulo 15) e genital (Capítulo 17).

RESUMO

O escopo da fisiologia humana

I. Fisiologia é o estudo de como os organismos vivos funcionam. Os fisiologistas estão interessados na regulação da função do corpo.
II. O estudo das doenças é a fisiopatologia.

Como o corpo é organizado?

I. As células são as unidades estruturais mais simples nas quais um organismo multicelular complexo pode ser dividido e ainda reter as características funcionais da vida.
II. A diferenciação celular resulta na formação de quatro categorias gerais de células especializadas:
   a. Células musculares geram as atividades mecânicas que produzem força e movimento.
   b. Os neurônios iniciam e conduzem sinais elétricos.
   c. As células epiteliais formam barreiras e secretam e absorvem seletivamente íons e moléculas orgânicas.
   d. As células do tecido conjuntivo conectam, ancoram e sustentam as estruturas do corpo.

III. Células especializadas se associam com células semelhantes para formar tecidos: tecido muscular, tecido nervoso, tecido epitelial e tecido conjuntivo.
IV. Os órgãos são compostos por dois ou mais dos quatro tipos de tecidos dispostos em várias proporções e padrões. Muitos órgãos contêm múltiplas pequenas unidades funcionais semelhantes.
V. Um sistema orgânico é uma coleção de órgãos que juntos executam uma função geral.

Compartimentos de líquidos do corpo

I. Os líquidos corporais estão contidos em compartimentos.
   a. O líquido extracelular é composto por líquido intersticial (o líquido entre as células) e o plasma sanguíneo. Do líquido extracelular, 75 a 80% é líquido intersticial e 20 a 25% é plasma.
   b. O líquido intersticial e o plasma têm essencialmente a mesma composição exceto que o plasma contém uma concentração muito maior de proteínas.
   c. O líquido extracelular difere em muito na composição do líquido dentro das células – o líquido intracelular.
   d. Aproximadamente um terço da água do corpo está no compartimento extracelular e dois terços estão no compartimento intracelular.
II. As diferentes composições dos compartimentos refletem as atividades das barreiras que as separam.

Homeostasia | Característica que define a fisiologia

I. O ambiente interno do corpo é o líquido extracelular.
II. A função dos sistemas orgânicos é manter um ambiente interno estável – isso é chamado de homeostasia.
III. Numerosas variáveis dentro do corpo precisam ser mantidas homeostaticamente. Quando uma variável perde a homeostasia, isso pode deflagrar diversas alterações em outras variáveis.

Características gerais dos sistemas de controle homeostático

I. A homeostasia indica a condição estável do ambiente interno resultante da atuação de sistemas de controle homeostático compensatórios.
   a. Em um sistema de controle por retroalimentação negativa, uma mudança na variável sendo regulada provoca respostas que tendem a "empurrar" a variável no sentido oposto ao da mudança original. A retroalimentação negativa minimiza as mudanças para fora do *set point* do sistema, promovendo estabilidade.
   b. Os sistemas de controle homeostático minimizam mudanças no ambiente interno, mas não conseguem manter a constância completa.
   c. A regulação por pré-alimentação (*feedforward*) antecipa as mudanças em uma variável regulada, melhora a velocidade das respostas homeostáticas do corpo e minimiza as flutuações no nível da variável a ser regulada.

Componentes dos sistemas de controle homeostático

I. Os componentes de um arco reflexo são o receptor, a via aferente, o centro de integração, a via eferente e o efetor. As vias podem ser neurais ou hormonais.
II. As respostas homeostáticas locais também são sequências de resposta-estímulo, mas ocorrem apenas na área do estímulo, sem nervos nem hormônios envolvidos.

O papel dos mensageiros químicos intercelulares na homeostasia

I. A comunicação intercelular é essencial para os reflexos e respostas locais e é alcançada pelos neurotransmissores, hormônios e substâncias parácrinas ou autócrinas. Menos comum é a comunicação intercelular através de junções comunicantes ou mensageiros ligados às células.

Processos relacionados à homeostasia

I. A aclimatização é a capacidade aprimorada de responder a um estresse ambiental. Esse aprimoramento é induzido por exposição prolongada ao estresse sem mudança nos atributos genéticos.
II. Os ritmos biológicos fornecem um componente de pré-alimentação (*feedforward*) para os sistemas de controle homeostático.
   a. Os ritmos são impulsionados internamente por marca-passos cerebrais, mas são arrastados (*entrained*) por indícios ambientais, como a luz, que também servem para o deslocamento de fase (reconfiguração) dos ritmos quando isso se faz necessário.
   b. Na ausência das pistas, os ritmos têm curso livre.
III. O equilíbrio das substâncias no corpo é obtido pela compatibilidade de influxo e efluxo. O balanço corpóreo total de uma substância pode ser negativo, positivo ou estável.

Princípios gerais da fisiologia

I. Vários princípios fundamentais, gerais da fisiologia são importantes para compreender como o corpo humano funciona em todos os níveos de estrutura, desde células a sistemas orgânicos. Estes princípios incluem, entre outros, itens como homeostasia, fluxo de informações, coordenação entre a função de diferentes sistemas orgânicos e o equilíbrio entre matéria e energia.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva os níveis de organização celular e mencione os quatro principais tipos de células e tecidos.
2. Liste os sistemas orgânicos do corpo e forneça descrições em uma frase sobre suas funções.
3. Cite dois líquidos que constituem o líquido celular. Quais são suas proporções relativas no corpo?
4. Qual é uma das diferenças na composição dos líquidos intracelular e extracelular?
5. Descreva várias generalizações importantes sobre os sistemas de controle homeostático, incluindo a diferença entre estado estável e equilíbrio.
6. Compare *feedforward*, retroalimentação positiva e retroalimentação negativa.
7. Liste os componentes de um arco reflexo.
8. Qual é a diferença básica entre uma resposta homeostática local e um reflexo?
9. Liste as categorias gerais de mensageiros intercelulares e descreva brevemente suas diferenças.
10. Descreva as condições nas quais ocorre a aclimatização. As aclimatizações são transmitidas para os descendentes de uma pessoa?
11. Defina o *ritmo circadiano*. Em quais condições os ritmos circadianos se tornam hipernictemerais?
12. Como ocorrem os deslocamentos de fase?
13. Qual é o indício ambiental mais importante para o arrastamento (*entrainment*) dos ritmos circadianos?
14. Desenhe uma figura ilustrando o conceito de equilíbrio na homeostasia.
15. Faça e guarde uma lista dos princípios gerais da fisiologia. Veja se você pode explicar o significado de cada princípio. Veja realmente como você aprendeu fisiologia ao final do seu curso, lembrando de retornar para a lista que você fez e tente este exercício novamente no momento.

TERMOS-CHAVE

1.1 O escopo da fisiologia humana

Fisiologia
Fisiopatologia

1.2 Como o corpo é organizado?

Células
Células do tecido conjuntivo
Células epiteliais
Células musculares
Diferenciação celular
Epitélio
Fibras
Fibras de colágeno
Fibras de elastina
Matriz extracelular
Membrana basal
Nervo
Neurônio
Órgãos
Sistemas orgânicos
Tecido conjuntivo
Tecido epitelial
Tecido muscular
Tecido nervoso
Tecidos
Unidades funcionais

1.3 Compartimentos de líquidos do corpo

Ambiente interno
Interstício
Líquido extracelular
Líquido intersticial
Líquido intracelular
Plasma

1.4 Homeostasia | Característica que define a fisiologia

Constância dinâmica

Homeostasia

1.5 Características gerais dos sistemas de controle homeostático

Equilíbrio

Estado de equilíbrio dinâmico

Ponto preestabelecido (set point)

Pré alimentação (*feedforward*)

Retroalimentação (*feedback*) negativa

Retroalimentação (*feedback*) positiva

Sistemas de controle homeostático

1.6 Componentes dos sistemas de controle homeostático

Arco reflexo

Centro de integração

Efetor

Estímulo

Hormônio

Receptor

Reflexo

Reflexos adquiridos

Reflexos aprendidos

Respostas homeostáticas locais

Via aferente

Via eferente

1.7 O papel dos mensageiros químicos intercelulares na homeostasia

Células-alvo

Glândulas endócrinas

Neurotransmissores

Substâncias autócrinas

Substâncias parácrinas

1.8 Processos relacionados à homeostasia

Aclimatação

Adaptação

Arrastamento (*entrainment*)

Balanço estável

Balanço negativo

Balanço positivo

Deslocamento (mudança) de fase

Glândula pineal

Marca-passo

Melatonina

Pool

Ritmo circadiano

Ritmo de decurso livre

CAPÍTULO 1

Estudo de caso clínico

Perda de consciência em um homem de 64 anos enquanto cuidava do jardim durante um dia quente



Por todo este texto, você encontrará ao final de cada capítulo uma seção denominada "Estudo de Caso Clínico". Estes segmentos reforçam o que você aprendeu no capítulo ao aplicá-lo a exemplos da vida real de diferentes condições clínicas. Os estudos de casos clínicos ficarão mais complexos à medida que você progride no livro e irão habilitá-lo a integrar o material recente de um dado capítulo com as informações aprendidas nos capítulos anteriores. Neste primeiro estudo de caso clínico, examinamos uma condição grave e potencialmente fatal que pode ocorrer em indivíduos nos quais a homeostasia da temperatura corporal está comprometida. Todo o material apresentado neste estudo de caso clínico será explorado em profundidade nos capítulos subsequentes, à medida que você aprender os mecanismos que envolvem as patologias e respostas compensatórias ilustradas aqui resumidamente. Observe, à medida que você lê, que dois princípios gerais da fisiologia descritos anteriormente são muito relevantes a este caso. *Recomendamos que você retorne para este estudo de caso ao final do seu semestre; temos certeza de que você ficará espantado em como sua compreensão de fisiologia aumentou neste período*.

Um homem de 64 anos de pele clara, com bom estado de saúde geral, passou o dia cuidando de seu jardim; era um dia úmido, muito quente de verão. Após várias horas exposto ao sol, ele começou a se sentir zonzo e confuso ao se ajoelhar sobre sua horta. Embora antes ele tenha transpirado muito e estivesse ruborizado, sua transpiração parou. Como ele também se sentiu confuso e desorientado, ele não conseguia lembrar há quanto tempo não transpirava ou até mesmo há quanto tempo ele tinha bebido um copo de água. Ele chamou sua esposa, que ficou assustada em ver que sua pele estava de cor azulada, pálida. Ela pediu para seu marido entrar, mas ele desmaiou quando tentou ficar em pé. Sua esposa chamou a ambulância e ele foi levado para um hospital e diagnosticado com um quadro chamado insolação. O que aconteceu com este homem que explicaria sua condição? Qual a relação deste quadro com a homeostasia?

Reflita e revise 1

- Revise o controle homeostático da temperatura corporal na Figura 1.5. Com base nesta informação, o que você esperaria que ocorresse com os vasos sanguíneos da pele quando uma pessoa começa a se sentir quente?

Como você aprendeu neste capítulo, a temperatura corporal é uma função fisiológica que está sob controle homeostático. Se a temperatura corporal cair, a produção de calor aumenta e a perda de calor diminui, como ilustrado nas Figuras 1.5 e 1.8. Por outro lado, como no nosso exemplo, se a temperatura corporal se elevar, a produção de calor diminui e a perda de calor aumenta. Quando nosso paciente começou a jardinar em um dia quente e úmido, sua temperatura corporal começou a subir. Primeiro, os vasos sanguíneos na sua pele dilataram e ele apresentou rubor. Isso ajudou a dissipar o calor através da pele. Além disso, ele apresentou perspiração profusa. Como você aprenderá no Capítulo 16, a perspiração é um mecanismo importante por meio do qual o corpo perde calor; é necessário calor considerável para evaporar a água da superfície da pele e a fonte desse calor é o corpo. Entretanto, como é provável que você saiba da sua própria experiência, a evaporação da água do corpo é menos efetiva em ambientes úmidos, o que torna mais perigoso se exercitar quando não está apenas quente, mas úmido também.

As fontes de perspiração são as glândulas sudoríparas, que estão localizadas debaixo da pele e que secretam uma solução salgada pelos ductos para a superfície da pele. O líquido na transpiração vem do compartimento do líquido extracelular que, como você aprendeu, é composto pelos compartimentos de plasma e líquido intersticial (ver Figura 1.3). Consequentemente, a intensa sudorese que ocorreu inicialmente neste homem reduziu seus níveis de líquido extracelular. Na verdade, os níveis de líquido reduziram tanto que o volume de sangue disponível para ser bombeado pelo coração a cada contração também diminuiu. A relação entre volume de líquido e a pressão arterial é uma questão importante que você aprenderá em detalhes no Capítulo 12. Em poucas palavras, se os níveis de líquido extracelular diminuírem, a pressão arterial também diminui. Isso explica por que esse paciente ficou tonto, em particular quando ele tentou ficar em pé rapidamente. À medida que sua pressão arterial cai, a capacidade do seu coração de bombear sangue suficiente contra a gravidade para o cérebro também diminui; quando as células do cérebro são privadas do fluxo sanguíneo, começam a deixar de funcionar direito. Ficar em pé rapidamente só piorou as coisas. Talvez você tenha experimentado um pouco desta sensação de tontura quando você pulou de uma cadeira ou da cama e ficou em pé muito rapidamente. Normalmente, o seu sistema nervoso compensa rapidamente os efeitos da gravidade sobre o sangue fluindo para o cérebro, como descreveremos nos Capítulos 6 e 12. Em uma pessoa com pressão e volume sanguíneos reduzidos, entretanto, esta compensação pode não acontecer e ela pode perder a consciência. Após desmaiar e cair, a cabeça e o coração do homem ficaram no mesmo nível horizontal, consequentemente, o sangue conseguiu alcançar o cérebro com mais facilidade.

Outra preocupação é que as concentrações de sais (íons) nos líquidos corporais mudaram. Se você já provou o suor do seu lábio superior em um dia quente, você sabe que ele é um tanto salgado. Isso ocorre porque o suor é derivado do líquido extracelular, que é uma solução aquosa de íons (derivados de sais, como NaCl) e outras substâncias. O suor, entretanto, é um pouco mais diluído do que o líquido extracelular porque mais água do que íons é secretada pelas glândulas sudoríparas. Consequentemente, quanto mais intensamente se transpira, mais concentrado o líquido extracelular se torna. Em outras palavras, a quantidade total de água e íons no líquido extracelular reduz com a transpiração, mas o líquido remanescente é mais "salgado". A intensa transpiração, portanto, não apenas rompe o balanço hídrico e a homeostasia da pressão arterial, mas também tem um impacto sobre o equilíbrio de íons nos líquidos corporais, de forma especial, Na^+, K^+ e Cl^-. Um equilíbrio homeostático das concentrações de íons nos líquidos corporais é absolutamente essencial para o funcionamento normal do coração e do cérebro, como você aprenderá nos Capítulos 4 e 6. Como as concentrações de íons do homem mudavam, portanto, a mudança afetou a atividade das células do seu cérebro.

Reflita e revise 2

- Consulte a Figura 1.11. O balanço de Na^+ total do corpo desse homem era positivo ou negativo?

Por que o homem parou de transpirar e por que sua pele ficou pálida? Para compreender esta questão, é preciso lembrar que diversas variáveis homeostáticas foram afetadas por suas atividades. Sua temperatura corporal aumentou, o que inicialmente levou a intensa sudorese. À medida que a sudorese continuou, ela provocou redução dos níveis dos líquidos e balanço negativo das concentrações de íons cruciais no seu corpo e ele ficou confuso. À medida que os níveis de líquido corporal continuavam a reduzir, sua pressão arterial também reduziu, colocando ainda mais em risco a função cerebral. Neste ponto, os sistemas de controle homeostático estavam, essencialmente, competindo entre si. Apesar de ser potencialmente fatal *aumentar* demais a temperatura corporal, também é arriscado *reduzir* muito a pressão arterial. Eventualmente, muitos dos vasos sanguíneos nas regiões do corpo não imediatamente necessárias para sobrevivência, como a pele, começam a sofrer constrição ou fechar. Ao fazer isso, os órgãos mais vitais do corpo, como o cérebro, poderiam receber sangue suficiente. É por isso que a pele do homem ficou azulada, ou seja, o fluxo de sangue rico em oxigênio que flui para a superfície da sua pele diminuiu. Infelizmente, embora este mecanismo compensatório tenha ajudado a proteger o cérebro e outros órgãos vitais do homem ao fornecer o fluxo sanguíneo necessário, a redução do fluxo sanguíneo para a pele tornou muito mais difícil dissipar o calor do corpo para o ambiente. Também tornou mais difícil para as glândulas sudoríparas na pele obter líquido necessário para produzir o suor. O homem gradualmente diminuiu a perspiração e, eventualmente, parou de suar por completo. Neste ponto, sua temperatura corporal saiu do controle e ele foi hospitalizado (**Figura 1.12**).

Este caso ilustra uma característica crítica da homeostasia que você encontrará por todo livro e que foi enfatizada neste capítulo. Muitas vezes, quando uma variável fisiológica como a temperatura corporal é comprometida, as respostas compensatórias iniciadas para corrigir a causa da interrupção provocam, por sua vez, desequilíbrio de outras variáveis.

Estes desequilíbrios secundários também têm de ser compensados, e a importância de cada desequilíbrio tem de ser avaliada em relação aos outros. Neste exemplo, o homem foi tratado com líquidos intravenosos compostos por uma solução de sais para restaurar seus níveis e concentrações de líquidos e foi imerso em um banho frio e foram usadas compressas frias para ajudar a reduzir sua temperatura corporal. Embora ele tenha se recuperado, muitas pessoas não sobrevivem à insolação por causa do seu profundo impacto sobre a homeostasia.

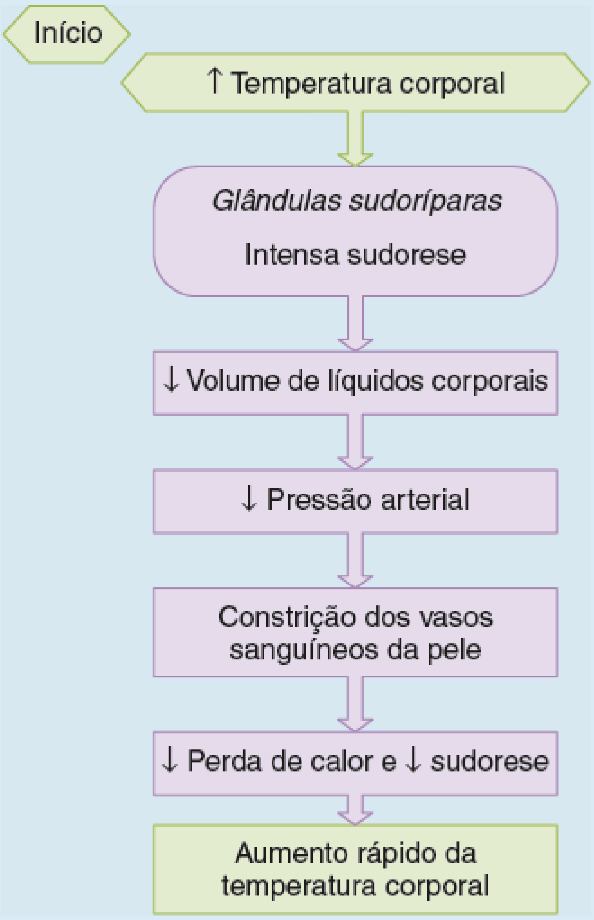


Figura 1.12 Sequência de eventos que ocorreram no homem descrito neste estudo de caso.

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual das opções a seguir é um dos quatro tipos básicos de células no corpo?
   a. Respiratório
   b. Epitelial
   c. Endócrino
   d. Tegumentar
   e. Imunológico
2. Qual das afirmações a seguir está incorreta?
   a. O equilíbrio exige um aporte constante de energia.
   b. A retroalimentação (*feedback*) positiva é menos comum na natureza do que a retroalimentação negativa.
   c. A homeostasia não implica que uma dada variável seja constante.
   d. A febre é um exemplo de redefinição de um valor preestabelecido (*set point*).
   e. Vias eferentes carreiam informações a partir de um centro de integração de um arco reflexo.
3. Em um arco reflexo iniciado ao tocar a mão em um fogão quente, o efetor pertence a qual classe de tecido?
   a. Nervoso
   b. Conjuntivo
   c. Muscular
   d. Epitelial
4. Na ausência de qualquer indício ambiental, um ritmo circadiano se diz
   a. Arrastado (*entrained*).
   b. Em fase.
   c. Correndo livremente.
   d. Alterado de fase.
   e. Ausente.
5. A maior parte da água no corpo humano é encontrada
   a. No compartimento de líquido intersticial.
   b. No compartimento de líquido intracelular.
   c. No compartimento plasmático.
   d. No compartimento de líquido extracelular total.
6. O tipo de tecido envolvido em muitos tipos de processos de transporte e que, frequentemente, reveste as superfícies internas das estruturas tubulares é chamado de ___________.
7. Todo líquido encontrado fora das células é coletivamente chamado de líquido _____ e consiste em líquido _________ e __________.
8. As alterações fisiológicas que ocorrem em antecipação a uma mudança futura para uma variável homeostática são chamadas de processos _________.
9. Um _______ é um fator químico liberado pelas células que age nas células vizinhas sem ter que primeiro cair na corrente sanguínea.
10. Quando a perda de uma substância do corpo excede seu ganho, dizemos que a pessoa está em balanço _________ para aquela substância.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Os inuítes do Alasca e Canadá têm uma incrível capacidade de trabalhar no frio sem luvas e não apresentam redução do fluxo sanguíneo na pele. Isso prova que existe uma diferença genética entre os inuítes e outras pessoas com relação a esta característica? *Dica*: consulte “Adaptação e Aclimação” na Seção 1.8.
2. Explique como um desequilíbrio em qualquer variável fisiológica dada pode provocar uma mudança em uma ou mais variáveis. *Dica*: ver Seção 1.4 e Figura 1.12 (no Estudo de Caso Clínico neste capítulo).

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

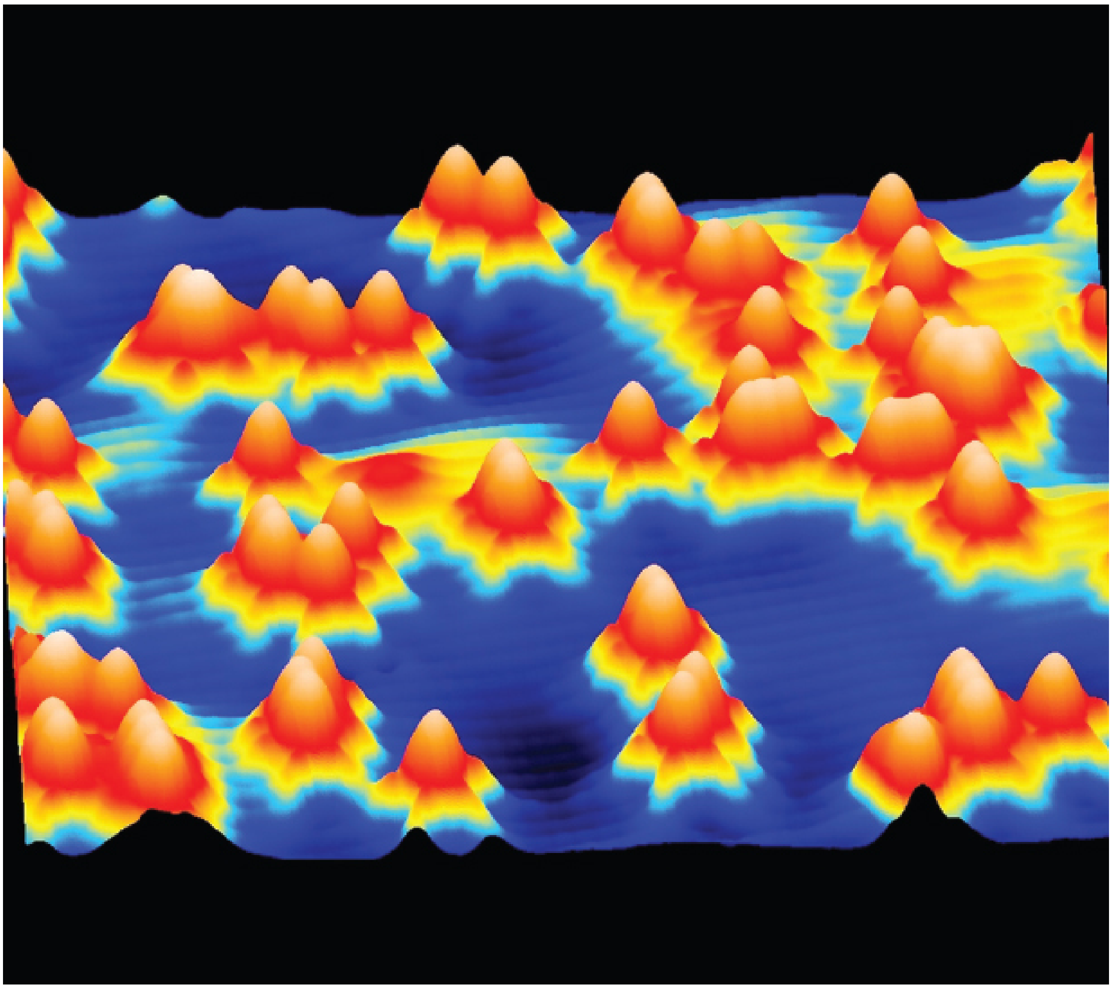
Figura 1.3 Aproximadamente um terço de toda água do corpo está nos compartimentos extracelulares. Se a água constitui 60% do peso corporal de uma pessoa, então água no líquido extracelular constitui aproximadamente 20% do peso corporal (porque $0{,}33 \times 0{,}60 = 0{,}20$).

Figura 1.6 Remover a retroalimentação negativa neste exemplo resultaria em aumento da quantidade de produto ativo formado e, eventualmente, a quantidade de substrato disponível seria muito depletada.

Figura 1.8 Se a temperatura corporal aumentasse, a via eferente mostrada neste diagrama ou seria desativada ou seria invertida. Por exemplo, não ocorreria tremor (os músculos até podem tornar-se mais relaxados que o normal) e os vasos sanguíneos na pele não sofreriam constrição. Na verdade, em tal cenário, os vasos sanguíneos da pele dilatariam para trazer sangue quente para a superfície da pele, onde o calor poderia sair do corpo através da pele. A perda de calor, portanto, aumentaria.

CAPÍTULO 2

Composição Química do Corpo e sua Relação com a Fisiologia



Micrografia de varredura por tunelamento colorida de átomos individuais de manganês; as nuvens de elétrons em órbita são mostradas em vermelho e amarelo.

No Capítulo 1, você foi apresentado ao conceito de homeostasia, no qual variáveis, como as concentrações de muitas substâncias químicas no sangue, são mantidas dentro de uma faixa normal. Para entender plenamente os mecanismos pelos quais a homeostasia é obtida, precisamos inicialmente conhecer a química básica do corpo humano, incluindo as características essenciais dos átomos e das moléculas que contribuem para a sua capacidade de interação uns com os outros. Essas interações formam a base para processos tão diversificados como a manutenção de um pH saudável dos líquidos corporais, a determinação de quais moléculas irão se ligar a outras moléculas ou que irão influenciar a função delas, a produção de proteínas funcionais que medeiam numerosos processos fisiológicos e a manutenção da homeostasia da energia.

Neste capítulo, iremos também descrever as características diferenciais de algumas das principais moléculas orgânicas do corpo humano. As funções específicas dessas moléculas em fisiologia serão introduzidas aqui e discutidas de modo mais detalhado em capítulos subsequentes, quando apropriado. Este capítulo fornece o conhecimento necessário para melhor apreciar a importância de um dos princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1, de acordo com o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. ■

2.1 Átomos

As unidades da matéria que formam todas as substâncias químicas são denominadas **átomos**. Cada tipo de átomo (carbono, hidrogênio, oxigênio etc.) é denominado *elemento* **químico**. São utilizados símbolos com uma ou duas letras para a identificação abreviada de cada elemento. Embora existam mais de 100 elementos de ocorrência natural ou sintetizados no laboratório, apenas 24 (**Quadro 2.1**) foram claramente identificados como elementos essenciais para a função do corpo humano e, portanto, possuem interesse particular para os fisiologistas.

Componentes dos átomos

As propriedades químicas dos átomos podem ser descritas em termos de três partículas subatômicas – **prótons, nêutrons** e **elétrons**. Os prótons e os nêutrons estão confinados em um volume muito pequeno no centro do átomo, denominado **núcleo atômico**. Os elétrons giram em orbitais, a várias distâncias do núcleo. Cada orbital pode conter até dois elétrons, no máximo. Quanto maior o átomo, maior o número de elétrons que ele contém e, portanto, maior o número de orbitais existentes ao redor do núcleo. Os orbitais são encontrados em regiões conhecidas como camadas de elétrons; existem camadas adicionais em distâncias cada vez maiores do núcleo à medida que os átomos se tornam maiores. Um átomo como o carbono possui maior número de camadas do que um átomo de hidrogênio com o seu único elétron, porém menos que um átomo como o ferro, que possui maior número de elétrons. A primeira camada mais interna de qualquer átomo pode conter até dois átomos em único orbital esférico (“s”, de *spherical*) (**Figura 2.1A**). Uma vez preenchida a camada mais interna, os elétrons começam a ocupar a segunda camada. A segunda camada pode conter até oito elétrons; os primeiros dois elétrons preenchem um orbital esférico, enquanto os elétrons subsequentes são encontrados em três orbitais adicionais em forma de hélice (“p”, de *propeller*). As camadas adicionais podem acomodar mais orbitais, e isso vai ocorrer uma vez que as camadas internas estão preenchidas. Para simplificar, iremos ignorar a distinção entre orbitais s e p e representaremos as camadas de um átomo em duas dimensões, como mostra a **Figura 2.1B** para o nitrogênio.

Quadro 2.1 Elementos químicos essenciais do corpo (termos neolatinos em itálico).

Elemento	Símbolo
Principais elementos: 99,3% dos átomos totais no corpo	
Hidrogênio	H (63%)

Oxigênio	O (26%)
Carbono	C (9%)
Nitrogênio	N (1%)
Elementos minerais: 0,7% dos átomos totais do corpo	
Cálcio	Ca
Fósforo	P
Potássio	K (*kalium*)
Enxofre	S
Sódio	Na (*natrium*)
Cloro	Cl
Magnésio	Mg
Oligoelementos: menos de 0,01% dos átomos totais do corpo	
Ferro	Fe (*ferrum*)
Iodo	I
Cobre	Cu (*cuprum*)
Zinco	Zn
Manganês	Mn
Cobalto	Co
Cromo	Cr
Selênio	Se
Molibdênio	Mo
Flúor	F
Estanho	Sn (*stannum*)
Silício	Si
Vanádio	V

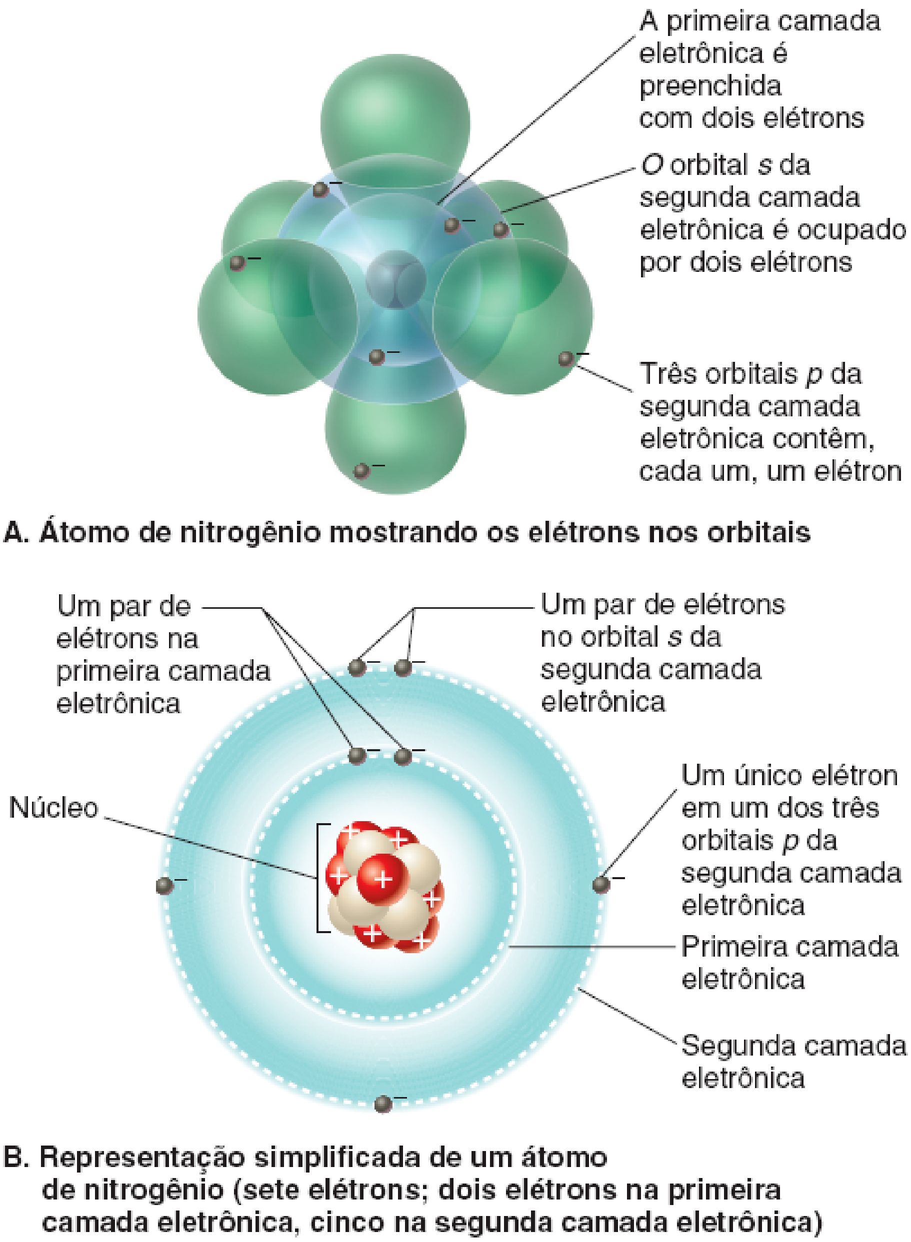


Figura 2.1 Disposição das partículas subatômicas em um átomo, ilustrada aqui para o átomo de nitrogênio. **A.** Os elétrons de carga negativa orbitam ao redor de um núcleo, constituído por prótons carregados positivamente e (com exceção do hidrogênio) por nêutrons sem carga elétrica. Até dois elétrons podem ocupar cada orbital, mostrado aqui como regiões em que é provável encontrar um elétron. Os orbitais existem dentro de camadas eletrônicas a distâncias progressivamente maiores do núcleo, à medida que os átomos ficam maiores. Diferentes camadas podem conter um número diferente de orbitais. **B.** Ilustração bidimensional simplificada de um átomo de nitrogênio, mostrando um complemento integral de dois átomos em sua camada mais interna e cinco elétrons em sua segunda camada mais externa. Os orbitais não estão indicados nessa maneira simplificada de ilustrar um átomo.

Um átomo é mais estável quando todos os orbitais em sua camada eletrônica mais externa estão ocupados, cada um deles, por dois elétrons. Se um ou mais orbitais não estiverem ocupados com a sua capacidade máxima de elétrons, o átomo pode reagir com outros átomos e formar moléculas, conforme descrito adiante. Para muitos dos átomos que são de suma importância para a fisiologia, a camada externa requer oito elétrons em seus orbitais, de modo a preencher a sua capacidade.

Cada uma das partículas subatômicas possui uma carga elétrica diferente. Os prótons apresentam uma unidade de carga positiva, e os elétrons, uma unidade de carga negativa, enquanto os nêutrons são eletricamente neutros. Como os prótons estão localizados no núcleo atômico, o núcleo possui carga positiva efetiva igual ao número de prótons nele contidos. Um dos princípios fundamentais da física estabelece que as cargas elétricas opostas atraem uma à outra enquanto cargas similares se repelem. É a atração entre os prótons de carga positiva e os elétrons de carga negativa que atua como principal força para formar um átomo. No entanto, o átomo como um todo não tem nenhuma carga elétrica efetiva, visto que o número de elétrons de carga negativa que orbitam ao redor do núcleo é igual ao número de prótons de carga positiva contidos no núcleo.

Número atômico

Cada elemento químico contém um número único e específico de prótons, e é este número, conhecido como **número atômico**, que distingue um tipo de átomo do outro. Por exemplo, o hidrogênio, que é o átomo mais simples, possui um número atômico de

1, que corresponde a seu único próton. Como outro exemplo, o cálcio possui um número atômico de 20, que corresponde a seus 20 prótons. Como um átomo é eletricamente neutro, o número atômico também é igual ao número de elétrons no átomo.

Massa atômica

Os átomos têm massa muito pequena. Por exemplo, um único átomo de hidrogênio tem massa de apenas $1{,}67 \times 10^{-24}$ g. A escala da **massa atômica** indica a massa de um átomo em relação à massa de outros átomos. Por convenção, essa escala baseia-se na atribuição de massa de exatamente de 12 ao átomo de carbono. Nessa escala, um átomo de hidrogênio tem massa atômica de aproximadamente 1, indicando que ele tem 1/12 da massa de um átomo de carbono. Um átomo de magnésio, com massa atômica de 24, tem o dobro da massa de um átomo de carbono. A unidade da massa atômica é conhecida como dálton. Um dálton (d) é igual a 1/12 da massa de um átomo de carbono.

Embora o número de nêutrons no núcleo de um átomo frequentemente seja igual ao de prótons, muitos elementos químicos podem existir em múltiplas formas, denominadas **isótopos**, que apresentam números idênticos de prótons, mas que diferem quanto ao número de nêutrons que eles contêm. Por exemplo, a forma mais abundante do átomo de carbono, ^{12}C, contém seis prótons e seis nêutrons e, portanto, tem um número atômico de 6. Os prótons e os nêutrons são aproximadamente iguais em massa, de modo que o ^{12}C apresenta massa atômica de 12. O isótopo de carbono radioativo ^{14}C contém seis prótons e oito nêutrons, de modo que o seu número atômico é de 6, mas sua massa atômica é de 14. O valor da massa atômica fornecido na Tabela Periódica dos Elementos é, na realidade, massa média que reflete a abundância relativa dos diferentes isótopos de determinado elemento na natureza.

Muitos isótopos são instáveis; eles emitem energia espontaneamente ou até mesmo liberam componentes do próprio átomo, como parte do núcleo. Esse processo é conhecido como radiação, e esses isótopos são denominados **radioisótopos**. As qualidades especiais dos radioisótopos apresentam grande benefício na prática da medicina e no estudo da fisiologia. Por exemplo, a radiação de alta energia pode ser focalizada em áreas cancerosas do corpo para matar as células cancerosas. Os radioisótopos também podem ser úteis no estabelecimento de diagnósticos. Em um método comum, a glicose pode ser quimicamente modificada, de modo a conter um isótopo radioativo do flúor. Quando injetada no sangue, as células de todos os órgãos do corpo captam a glicose radioativa exatamente como se ela fosse a glicose comum. Técnicas de imagem especiais como a ***PET*** (***tomografia por emissão de pósitrons***) podem ser usadas para detectar a quantidade de glicose radioativa que aparece em diferentes órgãos (**Figura 2.2**); como a glicose constitui uma fonte essencial de energia usada por todas as células, essa informação pode ser utilizada para determinar se um órgão específico está funcionando normalmente ou em uma taxa aumentada ou diminuída. Por exemplo, uma PET que revela captação diminuída de glicose radioativa no coração poderia indicar a presença de doença nos vasos sanguíneos do coração, depletando, assim, o coração dos nutrientes necessários. A PET também pode revelar a presença de câncer – uma doença caracterizada pelo crescimento celular descontrolado e por aumento na captação de glicose.

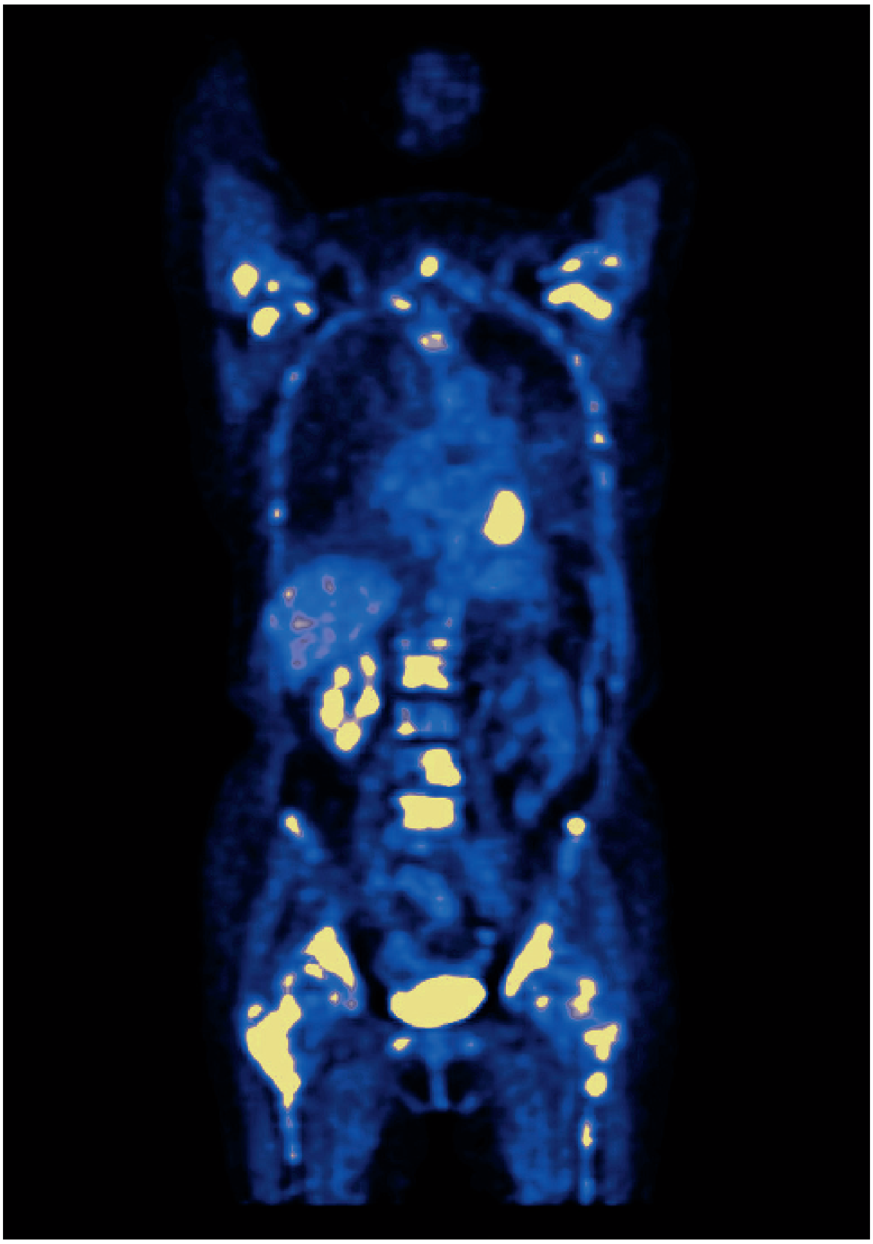


Figura 2.2 Tomografia por emissão de pósitrons (PET) de um corpo humano. Nesta imagem, a glicose radioativa que foi captada pelos órgãos do corpo aparece como uma falsa cor; quanto maior a captação, maior a intensidade da cor. As regiões mais brilhantes foram encontradas em áreas de câncer nesse indivíduo.

A **massa atômica em grama** de um elemento químico é a quantidade do elemento, em gramas, igual ao valor numérico de sua massa atômica. Por exemplo, 12 g de carbono (pressupondo que todo ele consista em ^{12}C) tem 1 massa atômica em grama de carbono, e 1 g de hidrogênio tem 1 massa atômica em grama de hidrogênio. *A massa atômica em grama de qualquer elemento contém o mesmo número de átomos*. Por exemplo, 1 grama de hidrogênio contém 6×10^{23} átomos; de modo semelhante, 12 g de carbono, cujos átomos têm 12 vezes a massa de um átomo de hidrogênio, também possuem 6×10^{23} átomos (esse valor é frequentemente denominado constante de Avogadro ou número de Avogadro, em homenagem ao cientista italiano Amedeo Avogadro que viveu no século XIX).

Íons

Conforme assinalado anteriormente, um único átomo é eletricamente neutro, visto que ele contém números iguais de elétrons de carga negativa e prótons de carga positiva. Entretanto, há casos em que determinados átomos podem ganhar ou perder um ou mais elétrons; nesses casos, eles vão adquirir uma carga elétrica efetiva e tornam-se um **íon**. Por exemplo, isso pode ocorrer quando um átomo possui uma camada eletrônica externa que contém apenas um ou alguns elétrons; a perda desses elétrons significa que a camada eletrônica mais interna seguinte passará a constituir a camada mais externa. Essa camada está completa, com a sua capacidade máxima de elétrons e, portanto, é muito estável (lembre-se de que cada camada eletrônica sucessiva só começa a adquirir elétrons quando todas as camadas internas precedentes estão preenchidas). Por exemplo, quando um átomo de sódio (Na), que possui 11 elétrons, perde um elétron, ele se transforma em íon sódio (Na^+), com uma carga positiva efetiva; ele ainda possui 11 prótons, mas agora só tem 10 elétrons, dois em sua primeira camada e um complemento total de oito em sua segunda, a camada externa. Por outro lado, um átomo de cloro (Cl), que possui 17 elétrons, carece de um elétron para preencher a

sua camada externa. Por conseguinte, ele pode adquirir um elétron e transformar-se em íon cloreto (Cl^-), com uma carga negativa efetiva – ele agora apresenta 18 elétrons, mas apenas 17 prótons. Alguns átomos podem ganhar ou perder mais de um elétron, transformando-se em íons com duas ou até mesmo três unidades de carga elétrica efetiva (p. ex., o íon cálcio Ca^{2+}).

O átomo de hidrogênio e muitos outros átomos prontamente formam íons. O **Quadro 2.2** fornece uma lista das formas iônicas de alguns desses elementos que são encontrados no corpo. Os íons que possuem uma carga positiva efetiva são denominados **cátions**, enquanto os que apresentam uma carga negativa efetiva são denominados **ânions**. Em virtude de sua carga, os íons são capazes de conduzir a eletricidade quando dissolvidos em água; em consequência, as formas iônicas dos elementos minerais são coletivamente designadas como **eletrólitos**. Isso é de suma importância em fisiologia, visto que os eletrólitos são usados para transportar cargas elétricas através das membranas celulares; dessa maneira, eles atuam como fonte de corrente elétrica em certas células. Nos Capítulos 6, 9 e 12, iremos aprender que essas correntes são de importância crítica para a capacidade das células musculares e dos neurônios de funcionar de maneira característica.

Composição atômica do corpo

Apenas quatro dos elementos essenciais do corpo (ver Quadro 2.1) – hidrogênio, oxigênio, carbono e nitrogênio – respondem por mais de 99% dos átomos no corpo.

Os sete **elementos minerais** essenciais constituem as substâncias mais abundantes dissolvidas nos líquidos extracelular e intracelular. Entretanto, a maior parte dos átomos de cálcio e de fósforo do corpo constitui a matriz sólida do tecido ósseo.

Os 13 **oligoelementos** essenciais, assim designados por estarem presentes em quantidades extremamente pequenas, são necessários para o crescimento e a função normais. Por exemplo, o ferro desempenha função crítica no transporte de oxigênio do sangue, enquanto o iodo é necessário na produção do hormônio tireoidiano.

Muitos outros elementos, além dos 24 listados no Quadro 2.1, podem ser detectados no corpo. Esses elementos entram por meio dos alimentos que consumimos e do ar que respiramos, mas não são essenciais para a função do corpo e podem até mesmo interferir na química normal do organismo. Por exemplo, o arsênio ingerido possui efeitos venenosos.

2.2 Moléculas

Dois ou mais átomos ligados entre si formam uma **molécula**. Uma molécula constituída por dois ou mais elementos diferentes é denominada composto, porém os dois termos são frequentemente empregados de modo alternado. Por exemplo, uma molécula de gás oxigênio consiste em dois átomos de oxigênio ligados entre si. Por outro lado, a água é um composto que contém dois átomos de hidrogênio e um átomo de oxigênio. Para maior simplicidade, iremos utilizar simplesmente o termo *molécula* neste livro. As moléculas podem ser representadas pelos seus átomos componentes. Nos dois exemplos anteriormente citados, uma molécula de oxigênio pode ser representada como O_2, e uma molécula de água, como H_2O. A composição atômica da glicose, um açúcar, é $C_6H_{12}O_6$, indicando que a molécula contém 6 átomos de carbono, 12 átomos de hidrogênio e 6 átomos de oxigênio. Todavia, essas fórmulas não indicam como os átomos estão ligados entre si na molécula. Essa união ocorre por meio de ligações químicas, conforme descrito adiante.

Quadro 2.2 Formas iônicas dos elementos encontrados com mais frequência no corpo.

Átomo químico	Símbolo	Íon	Símbolo químico	Elétrons ganhos ou perdidos
Hidrogênio	H	Íon hidrogênio	H^+	**1 perdido**
Sódio	Na	Íon sódio	Na^+	**1 perdido**
Potássio	K	Íon potássio	K^+	**1 perdido**
Cloro	Cl	Íons cloreto	Cl^-	**1 ganho**
Magnésio	Mg	Íon magnésio	Mg^{2+}	**2 perdidos**
Cálcio	Ca	Íon cálcio	Ca^{2+}	**2 perdidos**

Ligações químicas covalentes

As ligações químicas entre átomos de uma molécula formam-se quando os elétrons são transferidos da camada eletrônica externa de um átomo para a do outro, ou quando dois átomos com orbitais de elétrons parcialmente ocupados compartilham elétrons. A ligação química mais forte entre dois átomos é denominada **ligação covalente**, que se forma quando um ou mais elétrons nos orbitais mais externos de elétrons de cada átomo são compartilhados entre os dois átomos (**Figura 2.3**). No exemplo mostrado na Figura 2.3, um átomo de carbono com dois elétrons em sua camada mais interna e quatro na sua camada externa forma ligações covalentes com quatro átomos de hidrogênio. Lembre-se de que a segunda camada pode conter até oito elétrons. O carbono tem

um total de seis elétrons, e apenas quatro na segunda camada, visto que dois elétrons são utilizados para preencher a primeira camada. Por conseguinte, ele dispõe de “espaço” para adquirir quatro elétrons adicionais em sua camada externa. O hidrogênio possui apenas um elétron; entretanto, como em todos os orbitais, o seu único orbital pode conter até dois elétrons. Por conseguinte, o hidrogênio também tem espaço para adquirir um elétron adicional. Nesse exemplo, um átomo de carbono compartilha seus quatro elétrons com quatro átomos diferentes de hidrogênio, os quais, por sua vez, compartilham seus elétrons com o átomo de carbono. Os elétrons compartilhados orbitam ao redor de ambos os átomos, ligando-os em uma molécula de metano (CH_4). Essas ligações covalentes constituem o tipo mais forte de ligação existente no corpo; uma vez formadas, elas habitualmente não se rompem, a não ser que sofram a ação de uma fonte energética (calor) ou de uma enzima (ver o Capítulo 3 para uma descrição das enzimas).

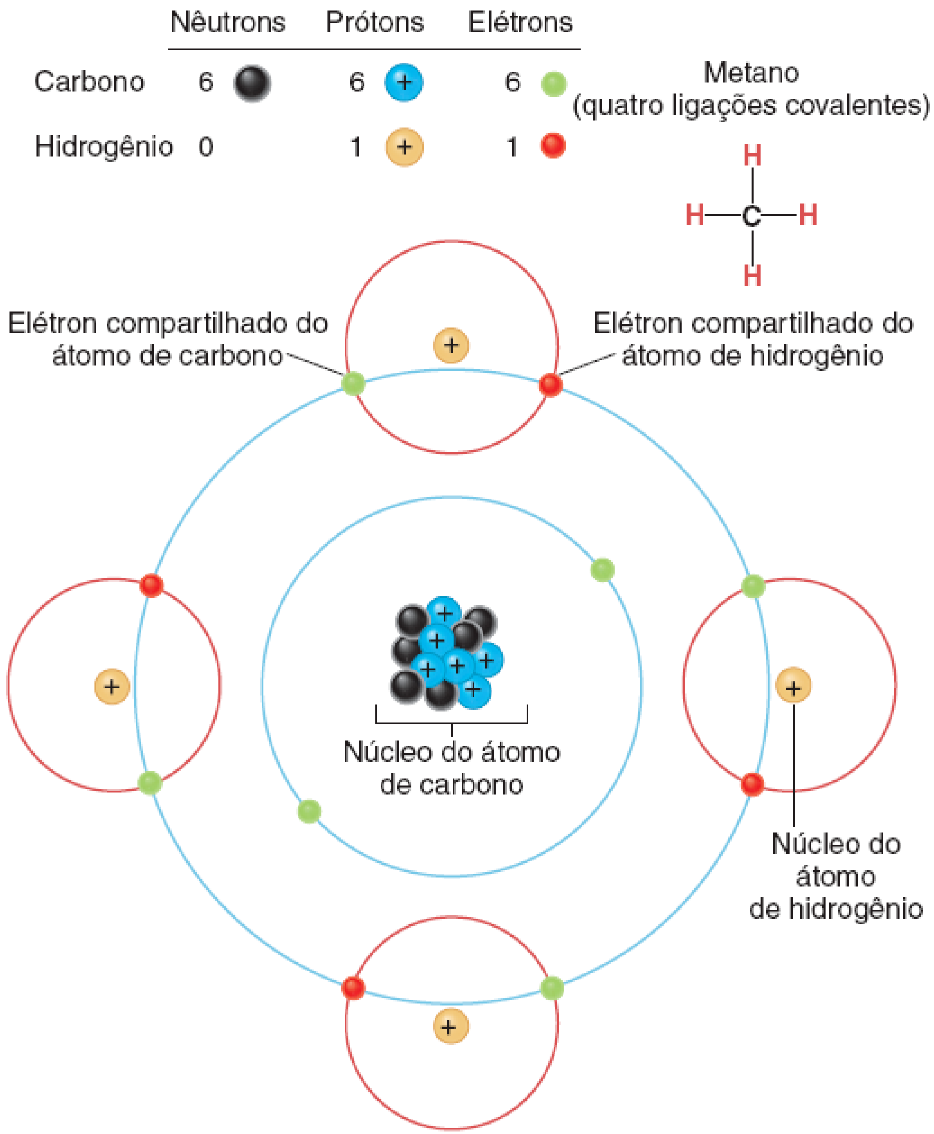
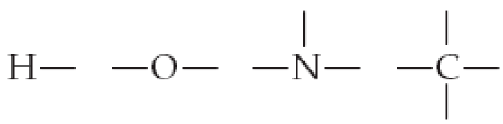


Figura 2.3 Ligação covalente formada por elétrons compartilhados. Os átomos de hidrogênio têm espaço para um elétron adicional em seu único orbital; os átomos de carbono possuem quatro elétrons em sua segunda camada, que pode acomodar até oito elétrons. Cada um dos quatro átomos de hidrogênio em uma molécula de metano (CH_4) forma uma ligação covalente com o átomo de carbono ao compartilhar seu único elétron com um dos elétrons do carbono. Cada par de elétrons compartilhado – um elétron do átomo do carbono e um do átomo de hidrogênio – forma uma ligação covalente. Os tamanhos dos prótons, dos nêutrons e dos elétrons não estão na escala.

Conforme assinalado anteriormente, os átomos de alguns elementos podem formar mais de uma ligação covalente e, assim, tornarem-se ligados simultaneamente a dois ou mais átomos. Cada tipo de átomo forma um número característico de ligações covalentes, que depende do número de elétrons existentes em sua órbita mais externa. O número de ligações químicas formadas pelos quatro átomos mais abundantes no corpo consiste em: hidrogênio, uma ligação química; oxigênio, duas; nitrogênio, três; e carbono, quatro. Quando a estrutura de uma molécula é representada na forma de diagrama, cada ligação covalente é indicada por uma linha que representa um par de elétrons compartilhados. As ligações covalentes dos quatro elementos anteriormente mencionados podem ser representadas da seguinte maneira:



Uma molécula de água, H_2O, pode ser representada de acordo com o seguinte diagrama:

H—O—H

Em alguns casos, duas ligações covalentes – uma ligação dupla – formam-se entre dois átomos, quando eles compartilham dois elétrons de cada átomo. O dióxido de carbono (CO_2), um produto de degradação do metabolismo, contém duas ligações duplas:

O=C=O

Observe que, nesta molécula, o átomo de carbono ainda forma quatro ligações covalentes, e cada átomo de oxigênio, apenas duas.

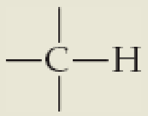
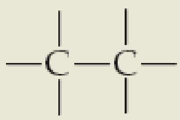
Ligações covalentes polares. Nem todos os átomos exibem a mesma habilidade de atrair elétrons compartilhados. A medida da capacidade de um átomo de atrair elétrons em uma ligação covalente é denominada **eletronegatividade**. Em geral, a eletronegatividade aumenta à medida que a carga positiva total de um núcleo aumenta, porém diminui à medida que aumenta a distância entre os elétrons externos e o núcleo. Quando dois átomos com diferentes eletronegatividades se combinam para formar uma ligação covalente, os elétrons compartilhados tendem a permanecer mais tempo orbitando no átomo com maior eletronegatividade. Isso cria uma polaridade através da ligação (pense nos polos de um ímã; somente neste caso é que a polaridade refere-se a uma diferença de carga).

Devido à polaridade na distribuição dos elétrons recém-descrita, o átomo mais eletronegativo irá adquirir uma leve carga negativa, enquanto o outro átomo, que parcialmente perdeu um elétron, irá se tornar ligeiramente positivo. Essas ligações são conhecidas como **ligações covalentes polares** (ou, simplesmente, ligações polares), visto que os átomos em cada extremidade da ligação possuem uma carga elétrica oposta. Por exemplo, a ligação entre o hidrogênio e o oxigênio em um **grupo hidroxila** (—OH) é uma ligação covalente polar, na qual o oxigênio é ligeiramente negativo, enquanto o hidrogênio é ligeiramente positivo:

$$R—\overset{(\delta^-)}{O}—\overset{(\delta^+)}{H}$$

Os símbolos Δ^- e Δ^+ referem-se a átomos com uma carga negativa ou carga positiva parciais, respectivamente. O R simboliza o restante da molécula. Por exemplo, na água, o R é simplesmente outro átomo de hidrogênio que possui outra carga positiva parcial. A carga elétrica associada às extremidades de uma ligação polar é consideravelmente menor do que a carga de um átomo totalmente ionizado. As ligações polares não possuem uma carga elétrica efetiva, como no caso dos íons, visto que contêm quantidades globais iguais de cargas negativa e positiva.

Os átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre, que possuem uma atração relativamente forte para elétrons, formam ligações polares com átomos de hidrogênio (**Quadro 2.3**). Uma das características das ligações polares que é importante para a nossa compreensão da fisiologia é o fato de que as moléculas que contêm essas ligações tendem a ser muito solúveis na água. Em consequência, essas moléculas – denominadas moléculas polares – dissolvem-se prontamente no sangue, no líquido intersticial e no líquido intracelular. Com efeito, a própria água é o exemplo clássico de uma molécula polar, com um átomo de oxigênio de carga parcialmente negativa e dois átomos de hidrogênio de carga parcialmente positiva.

Quadro 2.3	**Exemplos de ligações covalentes polares e não polares.**	
Ligações covalentes polares	$R—\overset{(\delta^-)}{O}—\overset{(\delta^+)}{H}$	Grupo hidroxila (R—OH)
	$R—\overset{(\delta^-)}{S}—\overset{(\delta^+)}{H}$	Grupo sulfidrila (R—SH)
	$H^{(\delta^+)}$ ligado a $R—\overset{(\delta^-)}{N}—R$	Ligação nitrogênio-hidrogênio
Ligações covalentes não polares		Ligação carbono-hidrogênio
		Ligação carbono-carbono

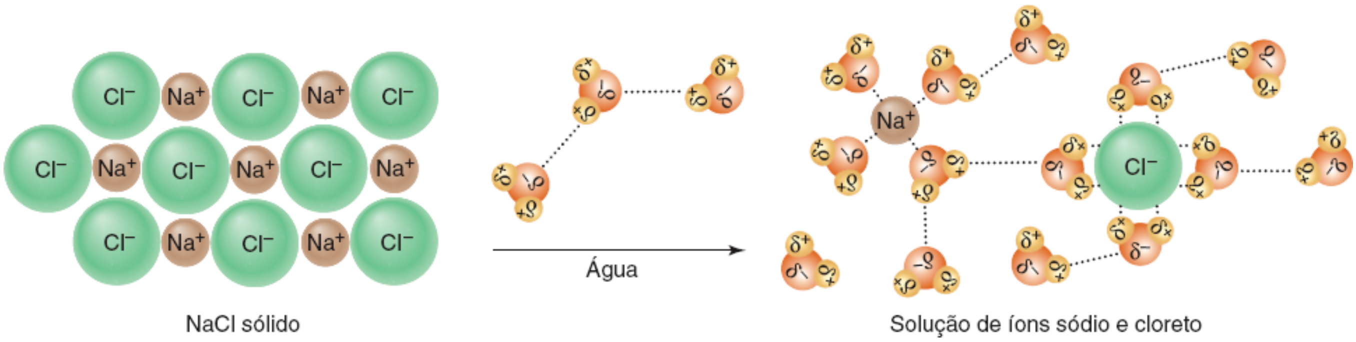


Figura 2.4 A atração elétrica entre os íons sódio e cloreto com carga elétrica forma ligações iônicas no NaCl sólido. A atração das regiões polares parcialmente carregadas das moléculas de água rompe as ligações iônicas, com dissolução dos íons sódio e cloreto.

Ligações covalentes não polares. Em contraste com as ligações covalentes polares, as ligações entre átomos com eletronegatividades semelhantes são conhecidas como **ligações covalentes não polares**. Em tais ligações, os elétrons são igualmente ou quase igualmente compartilhados pelos dois átomos, de modo que existe pouca ou nenhuma distribuição desigual de cargas através da ligação. As ligações entre átomos de carbono e de hidrogênio e entre dois átomos de carbono são ligações covalentes não polares eletricamente neutras (ver Quadro 2.3). As moléculas que contêm altas proporções de ligações covalentes não polares são denominadas **moléculas não polares**; tendem a ser menos solúveis em água do que as que apresentam ligações covalentes polares. Em consequência, essas moléculas são frequentemente encontradas nas bicamadas lipídicas das membranas das células e organelas intracelulares. Quando presentes em líquidos corporais, como o sangue, podem associar-se a uma molécula polar, que atua como espécie de "carreador" para evitar a saída da molécula não polar da solução. As características das moléculas em solução serão descritas mais adiante, neste capítulo.

Ligações iônicas

Conforme assinalado anteriormente, alguns elementos, como os que compõem o sal de mesa (NaCl), podem formar íons. O NaCl é uma substância cristalina sólida, devido à forte atração elétrica entre íons sódio de carga positiva e íons cloreto de carga negativa. Essa forte atração entre dois íons de cargas opostas é conhecida como **ligação iônica**. Quando um cristal de cloreto de sódio é colocado em água, as moléculas de água altamente polares com suas cargas positivas e negativas parciais são atraídas para os íons sódio e cloreto com cargas elétricas (**Figura 2.4**). Agrupamentos de moléculas de água circundam os íons, possibilitando a separação dos íons sódio e cloreto e a entrada de água – isto é, a sua dissolução.

Pontes de hidrogênio

Quando duas moléculas polares estão em estreito contato, pode ocorrer uma atração elétrica entre elas. Por exemplo, o átomo de hidrogênio em uma ligação polar em uma molécula e um átomo de oxigênio ou de nitrogênio em uma ligação polar em outra molécula atraem-se um ao outro, formando um tipo de ligação, denominada **ponte de hidrogênio**. Essas ligações também podem ser formadas entre átomos dentro da mesma molécula. As pontes de hidrogênio são representadas nos diagramas por linhas tracejadas ou pontilhadas para distingui-las das ligações covalentes, conforme ilustrado nas ligações entre moléculas de água (**Figura 2.5**). As pontes de hidrogênio são muito fracas e só apresentam cerca de 4% da força das ligações covalentes polares entre os átomos de hidrogênio e de oxigênio em uma única molécula de água. Embora sejam individualmente fracas, as pontes de hidrogênio, quando presentes em grande número, desempenham uma função extremamente importante nas interações moleculares e na determinação do formato das grandes moléculas. Isso é de grande importância em fisiologia, visto que o formato das grandes moléculas determina suas funções e a sua capacidade de interagir com outras moléculas. Por exemplo, algumas moléculas interagem com um arranjo de "fechadura e chave", que só pode ocorrer se ambas as moléculas tiverem precisamente o formato correto, o que, por sua vez, depende, em parte, do número e da localização das pontes de hidrogênio.

Forma molecular

Conforme já mencionado, quando átomos são ligados uns com os outros, eles formam moléculas com vários formatos. Embora as estruturas das moléculas sejam representadas na forma de diagramas em folhas planas de papel, as moléculas são tridimensionais. Quando há formação de mais de uma ligação covalente com determinado átomo, as ligações distribuem-se ao redor do átomo, em um padrão que pode ou não ser simétrico (**Figura 2.6**).

As moléculas não são estruturas rígidas e sem flexibilidade. Dentro de certos limites, o formato de uma molécula pode ser modificado, sem que haja ruptura das ligações covalentes que unem seus átomos. Uma ligação covalente é como um eixo ao redor do qual os átomos unidos podem girar. Conforme ilustrado na **Figura 2.7**, uma sequência de seis átomos de carbono pode assumir diversas formas por meio de sua rotação ao redor de várias ligações covalentes. Como veremos em capítulos subsequentes, a forma tridimensional e flexível das moléculas constitui um dos principais fatores que governam as interações

moleculares, refletindo o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela.

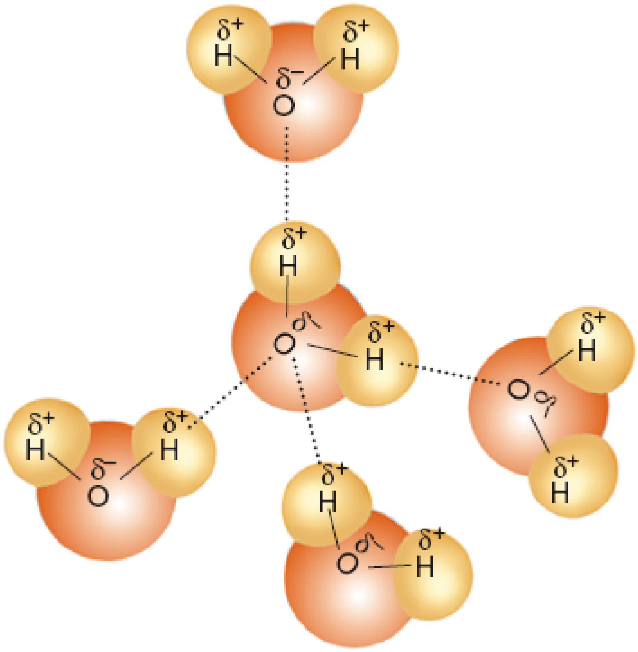


Figura 2.5 Cinco moléculas de água. Observe que as ligações covalentes polares ligam os átomos de hidrogênio e de oxigênio dentro de cada molécula, e que as pontes de hidrogênio ocorrem entre moléculas adjacentes. As pontes de hidrogênio são representadas nos diagramas por linhas tracejadas ou pontilhadas, e as ligações covalentes, por linhas sólidas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que efeitos poderiam ter as pontes de hidrogênio sobre a temperatura em que a água no estado líquido passa para o estado de vapor?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

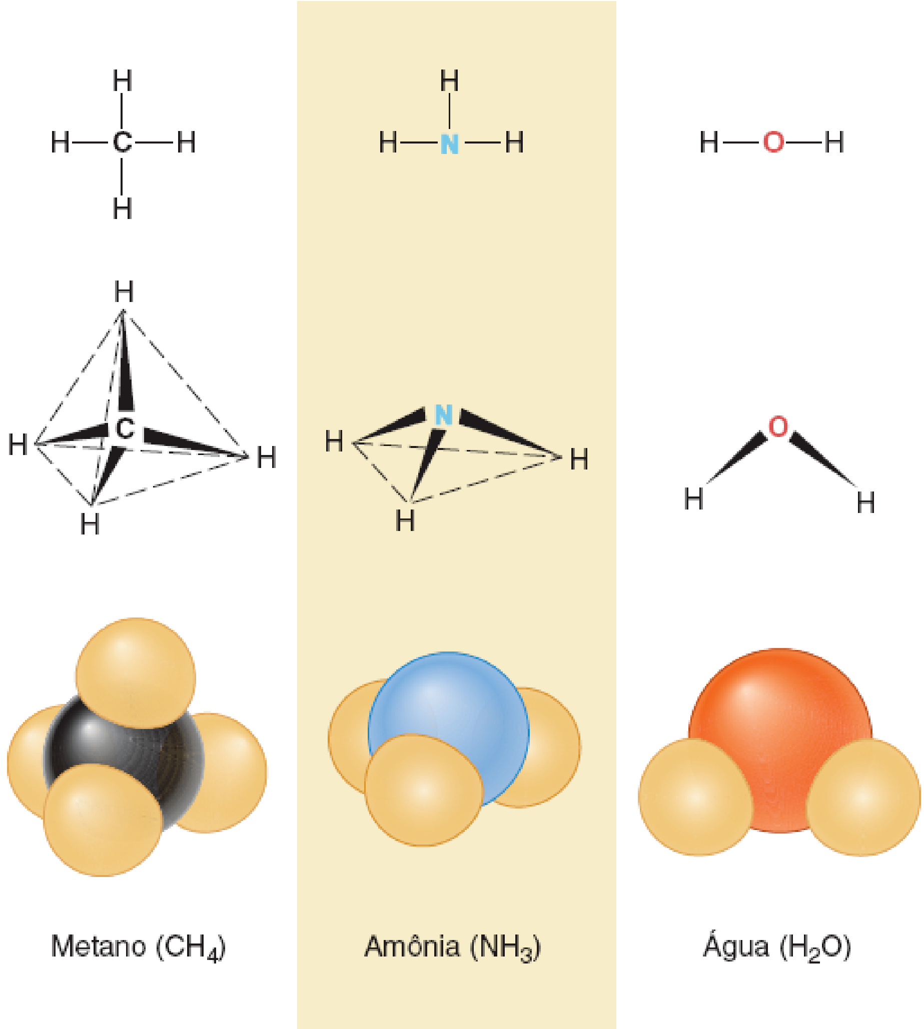


Figura 2.6 Três maneiras diferentes de representar a configuração geométrica das ligações covalentes ao redor dos átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio ligados a átomos de hidrogênio.

Moléculas iônicas

O processo de formação de íons, conhecido como ionização, pode ocorrer não apenas em átomos isolados, conforme assinalado anteriormente, mas também em átomos que estão ligados de forma covalente em moléculas **(Quadro 2.4)**. Em moléculas, dois grupos de átomos comumente encontrados que sofrem ionização são o **grupo carboxila** (—COOH) e o **grupo amino** ($—NH_2$). A fórmula abreviada para indicar apenas parte de uma molécula pode ser escrita como R—COOH ou $R—NH_2$, em que R representa o restante da molécula. O grupo carboxila sofre ionização quando o oxigênio ligado ao hidrogênio captura o único elétron do hidrogênio para formar um íon carboxila ($R—COO^-$), liberando um íon hidrogênio (H^+).

$$R\text{—}COOH \rightleftharpoons R\text{—}COO^- + H^+$$

O grupo amino pode ligar-se a um íon hidrogênio para formar um grupo amino ionizado ($R—NH_3^+$):

$$R\text{—}NH_2 + H^+ \rightleftharpoons R\text{—}NH_3^+$$

A ionização de cada um desses grupos pode ser revertida, conforme indicado pelas setas duplas; o grupo carboxila ionizado pode combinar-se com um íon hidrogênio para formar um grupo carboxila não ionizado, enquanto o grupo amino ionizado pode perder um íon hidrogênio, transformando-se em grupo amino não ionizado.

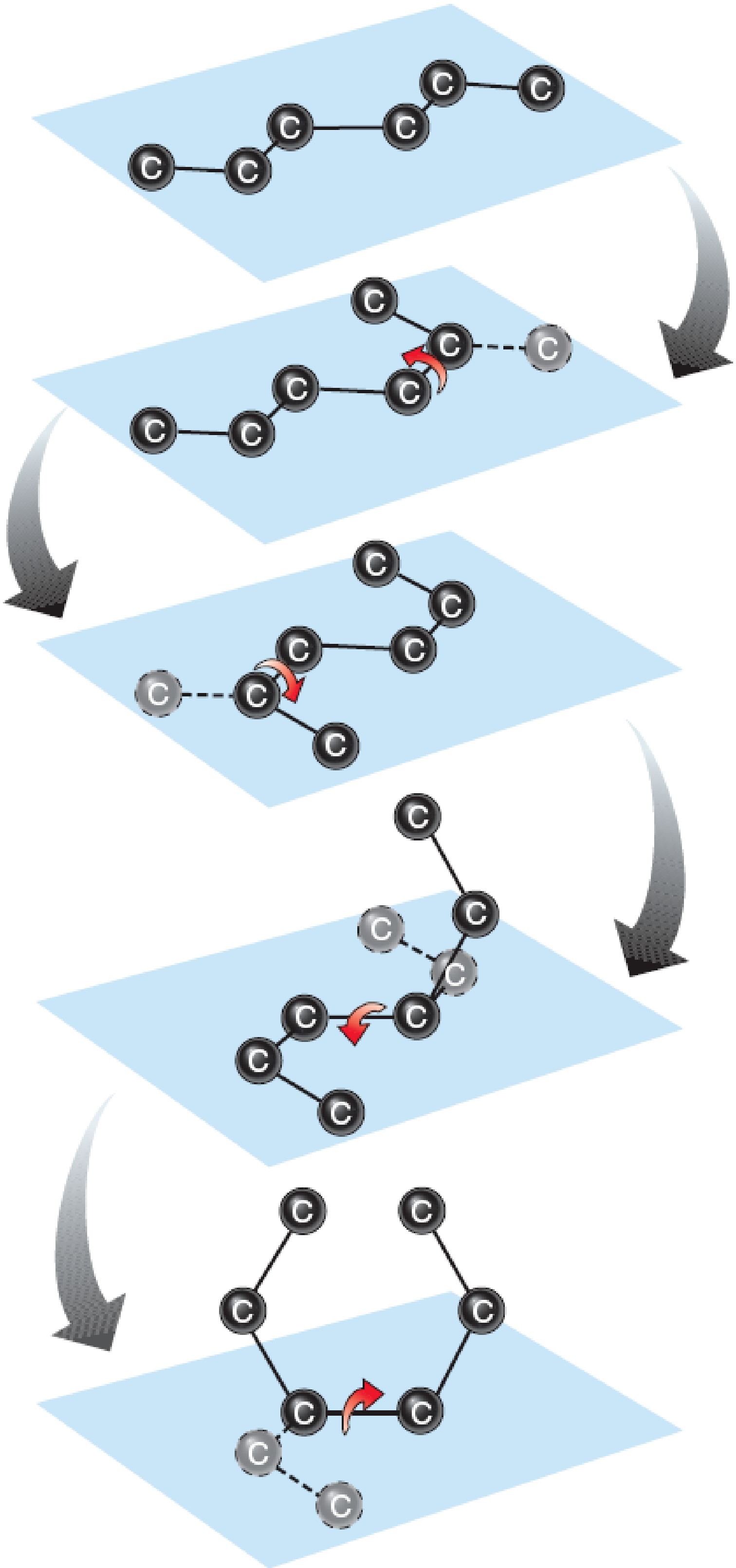
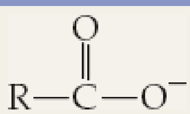
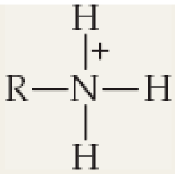
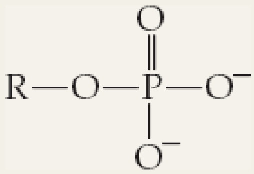


Figura 2.7 Ocorrem alterações no formato de uma molécula à medida que partes dessa molécula giram em torno de diferentes ligações de carbono-carbono, transformando a forma dessa molécula, por exemplo, de uma cadeia relativamente reta (parte superior) em um anel (parte inferior).

Quadro 2.4	**Exemplos de grupos ionizados nas moléculas.**	
		Grupo carboxila ($R—COO^-$)
Grupos ionizados		Grupo amino ($R—NH_3^+$)





Grupo fosfato (R—PO_4^{2-})

Radicais livres

Conforme descrito anteriormente, os elétrons que giram em torno do núcleo de um átomo ocupam camadas eletrônicas, cada uma das quais pode ser ocupada por um ou mais orbitais, contendo, cada um deles, até dois elétrons. Um átomo é o mais estável possível quando cada orbital na camada externa é ocupado pelo seu complemento total de elétrons. Um átomo contendo um único elétron (não emparelhado) em um orbital de sua camada externa é conhecido como **radical livre**, assim como as moléculas que contêm esses átomos. Os radicais livres são moléculas instáveis, que podem reagir com outros átomos, por meio de um processo conhecido como oxidação. Quando um radical livre oxida outro átomo, o radical livre ganha um elétron, e o outro átomo torna-se habitualmente um novo radical livre.

Os radicais livres são formados pelas ações de certas enzimas encontradas em algumas células, tais como tipos de leucócitos que destroem os patógenos. Os radicais livres são altamente reativos, removendo elétrons das camadas externas dos átomos dentro de moléculas existentes na parede celular ou membrana de patógenos, por exemplo. Esse mecanismo dá início ao processo pelo qual o patógeno é destruído.

Todavia, além disso, os radicais livres podem ser produzidos no corpo após exposição à radiação ou após ingestão de toxinas. Esses radicais livres podem causar considerável dano às células do corpo. Por exemplo, a oxidação em consequência do acúmulo prolongado de radicais livres tem sido proposta como uma das causas de várias doenças humanas diferentes, notavelmente doenças oculares, cardiovasculares e neurais associadas ao envelhecimento. Por conseguinte, é importante que os radicais livres sejam inativados por moléculas capazes de doar elétrons aos radicais livres, sem com isso se transformar elas próprias em radicais livres perigosos. As vitaminas C e E antioxidantes constituem exemplos dessas moléculas protetoras.

Os radicais livres são representados nos diagramas com um ponto próximo ao símbolo atômico. Exemplos de radicais livres biologicamente importantes são o ânion superóxido, $O_2 \cdot^-$; o radical hidroxila, OH ·; e o óxido nítrico, NO ·. Observe que pode ocorrer uma configuração de radical livre em uma molécula ionizada (com carga elétrica) ou não ionizada.

Passaremos agora a uma descrição das soluções e da solubilidade molecular em água. Iniciaremos com uma revisão de algumas das propriedades da água que a tornam tão apropriada para a vida.

2.3 Soluções

As substâncias dissolvidas em um líquido são conhecidas como **solutos**, e o líquido no qual estão dissolvidas é o **solvente**. Os solutos dissolvem-se em um solvente para formar uma **solução**. A água é o solvente mais abundante no corpo, constituindo aproximadamente 60% do peso corporal total. A maior parte das reações químicas que ocorrem no corpo envolve moléculas que estão dissolvidas em água, seja no líquido intracelular ou extracelular. Entretanto, nem todas as moléculas se dissolvem em água.

Água

De cada 100 moléculas no corpo humano, cerca de 99 são moléculas de água. As ligações covalentes que unem os dois átomos de hidrogênio ao átomo de oxigênio em uma molécula de água são polares. Por conseguinte, conforme assinalado anteriormente, o oxigênio na água possui uma carga negativa parcial, e cada hidrogênio tem uma carga positiva parcial. As regiões de carga positiva próximo aos átomos de hidrogênio de uma molécula de água são eletricamente atraídas, por pontes de hidrogênio, para as regiões de carga negativa dos átomos de oxigênio nas moléculas de água adjacentes (ver Figura 2.5).

Em temperaturas entre 0°C e 100°C, a água encontra-se no estado líquido. Neste estado, as pontes de hidrogênio fracas entre as moléculas de água estão sendo continuamente formadas e rompidas, e, em certas ocasiões, algumas moléculas de água escapam da fase líquida e passam para o estado gasoso. Se a temperatura aumentar, as pontes de hidrogênio são mais facilmente rompidas, e um maior número de moléculas de água escapa para o estado gasoso. Entretanto, se a temperatura for reduzida, as pontes de hidrogênio são rompidas com menos frequência, de modo que ocorre formação de grupamentos cada vez maiores de moléculas de água até que, na temperatura de 0°C, a água congela em uma matriz cristalina sólida – o gelo. A temperatura corporal nos seres humanos é normalmente próxima de 37°C, de modo que a água encontra-se na forma líquida no corpo. Entretanto, mesmo nessa temperatura, algumas moléculas de água deixam o corpo na forma de gás (vapor de água) toda vez que exalamos durante a respiração. Essa perda de água na forma de vapor de água tem considerável importância na homeostasia da água corporal total e precisa ser substituída por água obtida dos alimentos ou bebidas.

As moléculas de água participam em muitas reações químicas do tipo geral:

$$R_1—R_2 + H—O—H \rightleftharpoons R_1—OH + H—R_2$$

Nessa reação, a ligação covalente entre R_1 e R_2 e a aquela entre um átomo de hidrogênio e oxigênio na água são rompidas, sendo o grupo hidroxila e o átomo de hidrogênio transferidos para R_1 e R_2, respectivamente. As reações desse tipo são conhecidas como reações hidrolíticas ou **hidrólise**. Muitas moléculas grandes no corpo são degradadas em unidades moleculares menores por hidrólise, habitualmente com a assistência de uma classe de moléculas denominadas enzimas. Essas reações são habitualmente reversíveis, um processo conhecido como condensação ou **desidratação**. Na desidratação, uma molécula de água é removida para combinar duas moléculas pequenas em uma grande. As reações de desidratação são responsáveis, entre outras coisas, pela construção de proteínas e outras moléculas grandes necessárias para o corpo.

Outras propriedades da água que são importantes em fisiologia incluem as propriedades coligativas – as que dependem do *número* de substâncias dissolvidas ou solutos na água. Por exemplo, a água move-se entre os compartimentos líquidos pelo processo de osmose, que será descrito de modo detalhado no Capítulo 4. Na osmose, a água move-se de regiões de baixas concentrações de solutos para regiões de altas concentrações de solutos, independentemente do tipo específico de soluto. A osmose é o mecanismo pelo qual a água é absorvida a partir do trato intestinal (Capítulo 15) e dos túbulos renais para a corrente sanguínea (Capítulo 14).

Depois dessa breve análise de algumas das propriedades fisiologicamente relevantes da água, iremos discutir como as moléculas se dissolvem na água. Durante a leitura, tenha em mente que as reações químicas no corpo ocorrem, em sua maior parte, entre moléculas que estão em solução aquosa. Por conseguinte, as solubilidades relativas de diferentes moléculas influenciam a sua capacidade de participar em reações químicas.

Solubilidade molecular

As moléculas que apresentam determinado número de ligações polares e/ou grupos ionizados irão se dissolver em água. Essas moléculas são conhecidas como **hidrofílicas** ou “amantes da água”. Por conseguinte, a presença de grupos ionizados, como os grupos carboxila e amino, ou de grupos polares, como os grupos hidroxila, em uma molécula promove a solubilidade em água. Por outro lado, as moléculas compostas predominantemente de carbono e de hidrogênio são pouco ou quase totalmente insolúveis em água, visto que as suas ligações covalentes eletricamente neutras não são atraídas para as moléculas de água. Essas moléculas são **hidrofóbicas** ou “tementes à água”.

Quando moléculas hidrofóbicas são misturadas com água, formam-se duas fases, como as que ocorrem quando se mistura óleo com água. A forte atração entre moléculas polares “espreme” as moléculas não polares para fora da fase aquosa. Todavia, essa separação raramente ou nunca é 100% completa, de modo que quantidades muito pequenas de solutos não polares permanecem dissolvidas na fase aquosa.

Uma classe especial de moléculas possui uma região polar ou ionizada em uma das extremidades e uma região não polar na outra. Essas moléculas são designadas como **anfipáticas**, um termo derivado do grego, que significa “desgostar de ambas”. Quando misturadas com água, as moléculas anfipáticas formam grupamentos, com suas regiões polares (hidrofílicas) na superfície do grupamento, onde elas são atraídas para as moléculas de água circundantes. As extremidades não polares (hidrofóbicas) são orientadas para o interior do grupamento (**Figura 2.8**). Esse arranjo proporciona a interação máxima das moléculas de água com as extremidades polares das moléculas anfipáticas. As moléculas não polares podem dissolver-se nas regiões não polares centrais desses grupamentos e, portanto, existem em soluções aquosas em quantidades muito maiores do que seria de outra forma possível com base na sua solubilidade diminuída em água. Como veremos adiantes, a orientação das moléculas anfipáticas desempenha uma importante função na estrutura das membranas plasmáticas (Capítulo 3) e tanto na absorção de moléculas não polares, como as gorduras pelo intestino, quanto o seu transporte na corrente sanguínea (Capítulo 15).

Concentração

A **concentração** de solutos é definida como a quantidade de soluto presente em uma unidade de volume da solução. As concentrações de solutos em uma solução são fundamentais para sua capacidade de produzir ações fisiológicas. Por exemplo, as moléculas de sinalização extracelulares descritas no Capítulo 1, incluindo neurotransmissores e hormônios, não podem alterar a atividade celular, a não ser que estejam presentes em concentrações apropriadas no líquido extracelular.

Uma medida da quantidade de uma substância é a sua massa expressa em gramas. A unidade de volume no sistema métrico é o litro (ℓ). (Um litro é igual a 1,06 quarto; ver a tabela de conversão no final do livro para unidades métricas e inglesas.) A concentração de um soluto em uma solução pode ser então expressa como o número de gramas da substância presente em um litro de solução (g/ℓ). As unidades menores comumente utilizadas em fisiologia são o decilitro (dℓ ou 0,01 ℓ), o mililitro (mℓ ou 0,001 ℓ) e o microlitro (μℓ ou 0,001 mℓ).

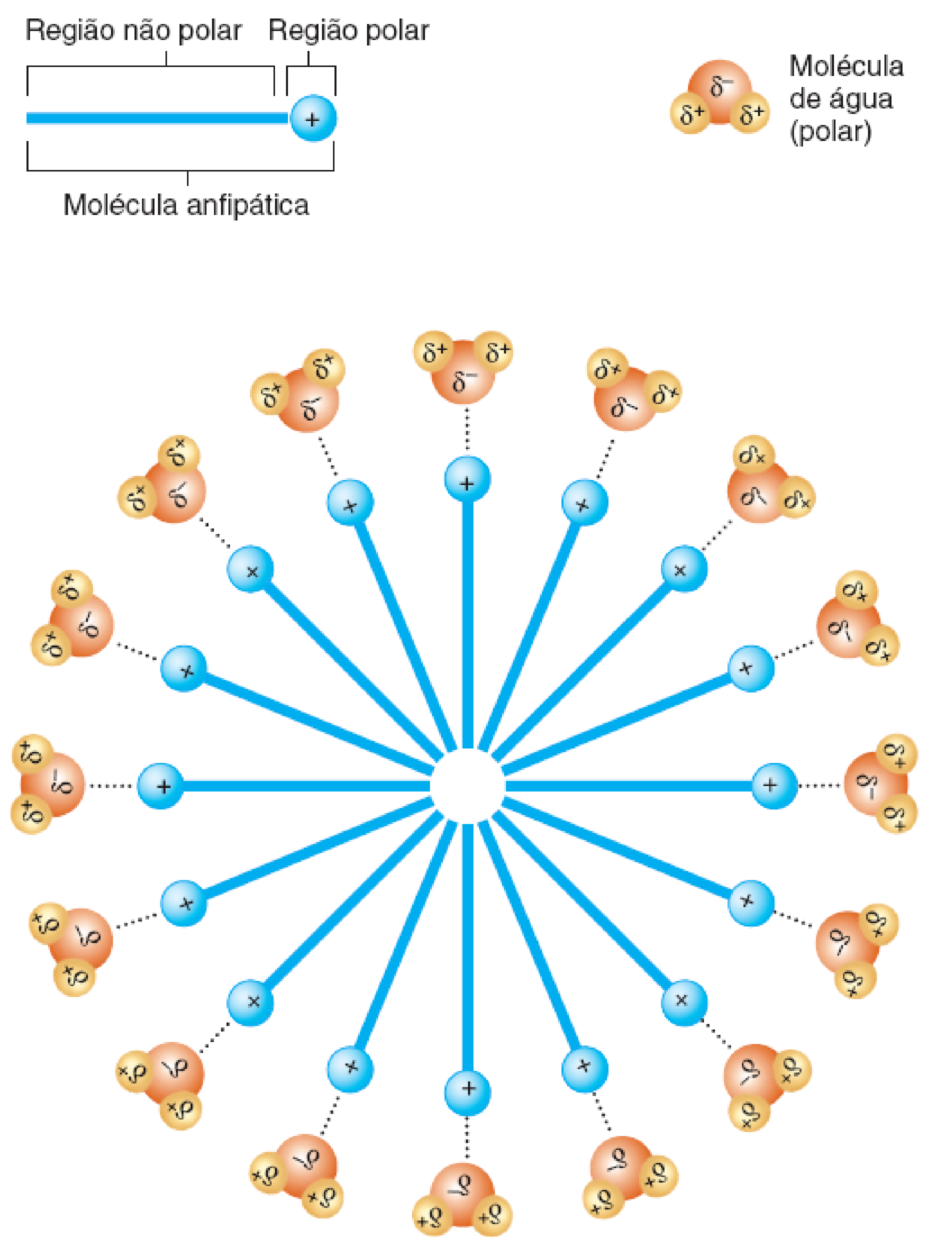


Figura 2.8 Na água, as moléculas anfipáticas agregam-se em grupamentos esféricos. Suas regiões polares formam pontes de hidrogênio com moléculas de água na superfície do grupamento, enquanto as regiões não polares agrupam-se e excluem a água.

Uma comparação das concentrações de duas substâncias diferentes com base no número de gramas por litro de solução não indica diretamente o número de moléculas presentes de cada substância. Por exemplo, se as moléculas do composto X forem mais pesadas que as do composto Y, 10 g do composto X irão conter menos moléculas do que 10 g do composto Y. Por conseguinte, as concentrações são expressas com base no número de moléculas de solutos em solução, utilizando uma medida de massa denominada **peso molecular**. O peso molecular de uma molécula é igual à soma das massas atômicas de todos os átomos que compõem a molécula. Por exemplo, a glicose ($C_6H_{12}O_6$) apresenta um peso molecular de 180, visto que $[(6 \times 12) + (12 \times 1) + (6 \times 16)] = 180$. Um **mol** de um composto é a quantidade do composto em gramas igual a seu peso molecular. Uma solução contendo 180 g de glicose (1 mol) em um 1 ℓ de solução é uma solução de glicose 1 molar (1 mol/ℓ). Se fossem dissolvidos 90 g de glicose em 1 ℓ de água, a solução teria uma concentração de 0,5 mol/ℓ. Assim como a massa atômica de 1 g de qualquer elemento contém o mesmo número de átomos, 1 mol de qualquer molécula irá conter o mesmo número de moléculas – 6×10^{23} (número de Avogadro). Por conseguinte, uma solução de 1 mol/ℓ de glicose contém o mesmo número de moléculas de soluto por litro do que uma solução 1 mol/ℓ de qualquer outra substância.

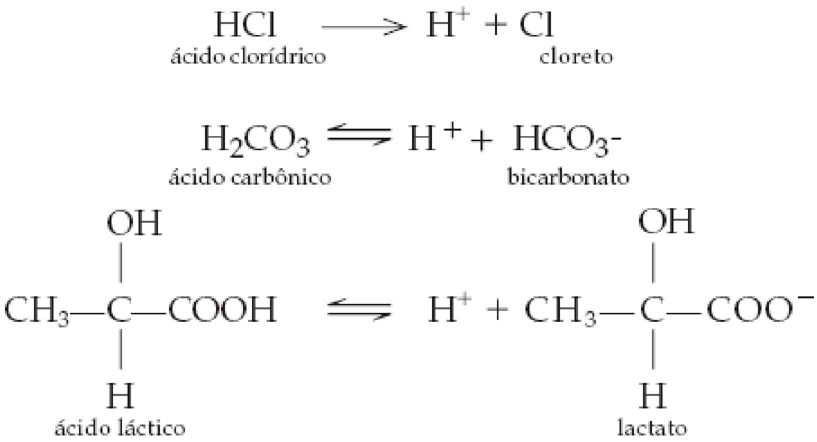
As concentrações de solutos dissolvidos nos líquidos corporais são muito menores do que 1 mol/ℓ. Muitos apresentam concentrações na faixa de milimoles por litro (1 mmol/ℓ = 0,001 mol/ℓ), enquanto outros estão presentes em concentrações ainda menores – micromoles por litro (1 µmol/ℓ = 0,000001 mol/ℓ) ou nanomoles por litro (1 nmol/ℓ = 0,000000001 mol/ℓ). Por convenção, o termo litro (ℓ) é algumas vezes abandonado quando se refere a concentrações. Dessa maneira, uma solução de 1 mmol/ℓ é frequentemente escrita como 1 mM (a letra “M” maiúscula significa “molar” e é definida como mol/ℓ).

Um exemplo da importância das concentrações de solutos está relacionado com uma variável homeostática fundamental, a do pH dos líquidos corporais, conforme descrito adiante. A manutenção de uma estreita faixa de pH (*i. e.*, a concentração de íons

hidrogênio) nos líquidos corporais é absolutamente crítica para a maioria dos processos fisiológicos, em parte porque as enzimas e outras proteínas dependem do pH para a sua forma e atividade normais.

Íons hidrogênio e acidez

Conforme assinalado anteriormente, um átomo de hidrogênio consiste em um único próton em seu núcleo em torno do qual orbita um único elétron. O tipo mais comum de íon hidrogênio (H^+) é formado pela perda do elétron e, portanto, é um único próton livre. As moléculas que liberam prótons (íons hidrogênio) em solução são denominadas **ácidos**, por exemplo:



Por outro lado, qualquer substância capaz de aceitar um íon hidrogênio é denominada **base**. Nas reações mostradas, o bicarbonato e o lactato são bases, visto que podem se combinar com íons hidrogênio (observe as setas duplas nas duas reações). Além disso, observe que, por convenção, são empregados termos separados para as formas ácidas – *ácido láctico* e *ácido carbônico* – e as bases derivadas dos ácidos – *lactato* e *bicarbonato*. Combinando-se com íons hidrogênio, as bases diminuem a concentração de íons hidrogênio de uma solução.

Quando o ácido clorídrico é dissolvido em água, 100% de seus átomos separam-se para formar íons hidrogênio e cloreto, e esses íons não se recombinam em solução (observe a seta de sentido único na reação anterior). Entretanto, no caso do ácido láctico, apenas uma fração das moléculas de ácido láctico em solução libera íons hidrogênio a qualquer momento. Por conseguinte, se uma solução de 1 mol/ℓ de ácido láctico for comparada com uma solução de 1 mol/ℓ de ácido clorídrico, a concentração de íons hidrogênio será menor na solução de ácido láctico do que na solução de ácido clorídrico. O ácido clorídrico e outros ácidos que são total ou quase totalmente ionizados em solução são conhecidos como **ácidos fortes**, enquanto os ácidos carbônico e láctico e outros ácidos que não sofrem ionização completa em solução são designados como **ácidos fracos**. Os mesmos princípios aplicam-se às bases.

É importante entender que a concentração de íons hidrogênio de uma solução refere-se apenas aos íons hidrogênio que estão livres em solução, e não àqueles que podem estar ligados, por exemplo, a grupos amino ($R—NH_3^+$). A **acidez** de uma solução refere-se, portanto, à concentração de íons hidrogênio *livres* (não ligados) na solução; quanto maior a concentração de íons hidrogênio, maior a acidez. Com frequência, a concentração de íons hidrogênio é expressa como **pH** da solução, que é definido como o logaritmo negativo na base 10 da concentração de íons hidrogênio. Os colchetes que envolvem o símbolo do íon hidrogênio na fórmula seguinte indicam a concentração:

$$pH = -\log [H^+]$$

Por exemplo, uma solução com concentração de íons hidrogênio de 10^{-7} mol/ℓ tem um pH de 7. A água pura, em virtude da ionização de algumas das moléculas em H^+ e OH^-, apresenta concentrações de íons hidrogênio e íons hidroxila de 10^{-7} mol/ℓ (pH = 7,0) a 25°C. O produto das concentrações de H^+ e OH^- na água pura é sempre 10^{-14} M a 25°C. Uma solução com pH de 7,0 é denominada solução neutra. As **soluções alcalinas** apresentam uma concentração mais baixa de íons hidrogênio (um pH superior a 7,0), enquanto as soluções com maior concentração de íons hidrogênio (pH inferior a 7,0) são **soluções ácidas**. Observe que, à medida que acidez *aumenta*, o pH *diminui*; uma mudança no pH de 7 para 6 representa um aumento de 10 vezes na concentração de íons hidrogênio. O líquido extracelular do corpo possui uma concentração de íons hidrogênio de cerca de 4×10^{-8} mol/ℓ (pH = 7,4), com uma faixa homeostática de pH de cerca de 7,35 a 7,45, sendo portanto ligeiramente alcalino. A maioria dos líquidos intracelulares apresenta uma concentração de íons hidrogênio ligeiramente mais alta (pH de 7,0 a 7,2) do que a dos líquidos extracelulares.

Conforme assinalado anteriormente, a ionização dos grupos carboxila e amino envolve a liberação e a captação de íons hidrogênio, respectivamente. Esses grupos comportam-se como ácidos e bases fracos. As alterações na acidez de soluções que contêm moléculas com grupos carboxila e amino modificam a carga elétrica efetiva dessas moléculas, por deslocarem a reação de ionização em uma ou outra direção, de acordo com a fórmula geral:

$$R—COO^- + H^+ \rightleftharpoons R—COOH$$

Por exemplo, se a acidez de uma solução contendo lactato for aumentada pela adição de ácido clorídrico, a concentração de ácido láctico irá aumentar, enquanto a do lactato irá diminuir.

Se a carga elétrica de uma molécula for alterada, a sua interação com outras moléculas ou com outras regiões dentro da mesma molécula modifica-se e, em consequência, ocorre uma mudança nas suas características funcionais. No líquido extracelular, *as concentrações de íon hidrogênio além de 10 vezes a faixa de pH de 7,8 a 6,8 são incompatíveis com a vida se forem mantidas por mais do que um breve período*. Até mesmo pequenas alterações na concentração de íons hidrogênio podem produzir grandes mudanças nas interações moleculares. Por exemplo, muitas enzimas no corpo operam de modo eficiente dentro de faixas de pH muito estreitas. Se o pH variar além da faixa homeostática normal devido à presença de doença, essas enzimas atuam em taxas reduzidas, criando uma situação patológica ainda mais grave.

Isso conclui nossas considerações gerais sobre a estrutura atômica e molecular, e água e o pH. Iremos agora descrever as moléculas orgânicas essenciais para a vida de todos os organismos vivos, incluindo os seres humanos. Trata-se das moléculas à base de carbono, que são necessárias para formar as unidades estruturais das células, dos tecidos e dos órgãos, fornecendo energia e formando os mapas genéticos de toda a vida.

2.4 Classes de moléculas orgânicas

Como a maioria das moléculas contendo carbono de ocorrência natural é encontrada nos organismos vivos, o estudo desses compostos é conhecido como química orgânica. (A química inorgânica refere-se ao estudo das moléculas que não contêm carbono.) Todavia, a química dos organismos vivos ou bioquímica constitui, na atualidade, apenas uma parte do amplo campo da química orgânica.

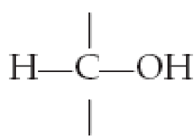
Uma das propriedades do átomo de carbono que torna a vida possível é a sua capacidade de formar quatro ligações covalentes com outros átomos, incluindo com outros átomos de carbono. Como os átomos de carbono também podem se combinar com átomos de hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e enxofre, um vasto número de compostos pode se formar a partir de uma quantidade relativamente pequena de elementos químicos. Algumas dessas moléculas são extremamente grandes (**macromoléculas**) e são compostas de milhares de átomos. Em alguns casos, essas grandes moléculas são formadas quando numerosas moléculas menores idênticas, denominadas subunidades ou monômeros (literalmente, “uma parte”), ligam-se entre si. Essas grandes moléculas são conhecidas como **polímeros** (“muitas partes”). A estrutura de qualquer polímero depende da estrutura das subunidades, do número de subunidades ligadas entre si e da maneira tridimensional pela qual essas subunidades estão ligadas.

A maioria das moléculas orgânicas no corpo pode ser classificada em um de quatro grupos: carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (**Quadro 2.5**). Iremos considerar cada um desses grupos, separadamente; todavia, convém mencionar aqui que muitas moléculas existentes no corpo são constituídas por dois ou mais desses grupos. Por exemplo, as glicoproteínas são compostas de uma proteína ligada de modo covalente a um ou mais carboidratos.

Carboidratos

Embora os carboidratos representem apenas cerca de 1% do peso corporal, eles têm uma contribuição central nas reações químicas que fornecem energia às células. Como você irá aprender de modo mais detalhado no Capítulo 3, a energia é armazenada nas ligações químicas das moléculas de glicose. Essa energia pode ser liberada dentro das células, quando necessária, e armazenada nas ligações de outra molécula, denominada trifosfato de adenosina (ATP). A energia armazenada nas ligações do ATP é utilizada para impulsionar numerosas reações diferentes no corpo, incluindo aquelas necessárias para a sobrevivência das células, a contração muscular, a síntese de proteínas e muitas outras.

Os **carboidratos** são compostos de átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. Um átomo de hidrogênio e um grupo carboxila estão ligados à maioria dos átomos de carbono em um carboidrato:



Quadro 2.5 Principais categorias de moléculas orgânicas no corpo.

Categoria	Porcentagem do peso corporal	Átomos predominantes	Subclasses	Subunidades
Carboidratos	1	C, H, O	Polissacarídios (e dissacarídios)	Monossacarídios
Lipídios	15	C, H	Triglicerídios	3 ácidos graxos + glicerol
			Fosfolipídios	2 ácidos graxos + glicerol + fosfato + pequeno grupo contendo nitrogênio com carga elétrica

			Esteroides	Nenhuma
Proteínas	17	C, H, O, N	Nenhuma	Aminoácidos
Ácidos nucleicos	2	C, H, O, N	DNA	Nucleotídios contendo as bases adenina, citosina, guanina, timina, o açúcar desoxirribose e fosfato
			RNA	Nucleotídios contendo as bases adenina, citosina, guanina, uracila, o açúcar ribose e fosfato

A presença de numerosos grupos hidroxila polares torna a maior parte dos carboidratos prontamente solúvel em água.

Muitos carboidratos têm sabor doce, particularmente os carboidratos conhecidos como açúcares. Os açúcares mais simples são monômeros, denominados **monossacarídios** (do grego, que significa "açúcares simples"), dos quais o mais abundante é a **glicose**, uma molécula de seis carbonos ($C_6 H_{12}O_6$). A glicose é frequentemente denominada "açúcar do sangue", visto que ela constitui o principal monossacarídio encontrado no sangue.

A glicose pode existir na forma de uma cadeia aberta ou, mais comumente, na forma de uma estrutura cíclica, conforme ilustrado na **Figura 2.9**. Cinco átomos de carbono e um átomo de oxigênio formam um anel que se estende em uma superfície essencialmente plana. O hidrogênio e os grupos carboxila em cada carbono situam-se acima e abaixo do plano desse anel. Se um dos grupos hidroxila abaixo do anel for deslocado para uma posição acima do anel, um monossacarídio diferente é produzido.

Os monossacarídios encontrados no corpo contêm, em sua maioria, cinco ou seis átomos de carbono e são denominados **pentoses** e **hexoses**, respectivamente. Carboidratos maiores podem ser formados pela ligação de certo número de monossacarídios entre si. Os carboidratos compostos de dois monossacarídios são conhecidos como **dissacarídios**. A **sacarose** ou açúcar de mesa é composto de dois monossacarídios, a glicose e a frutose (**Figura 2.10**). A ligação da maioria dos monossacarídios entre si envolve uma reação de desidratação, em que um grupo hidroxila é removido de um monossacarídio e um átomo de hidrogênio é removido do outro, dando origem a uma molécula de água e ligando covalentemente os dois açúcares entre si por meio de um átomo de oxigênio. Em contrapartida, a hidrólise do dissacarídio quebra essa ligação por adicionar a água de volta e, assim, desacoplar os dois monossacarídios. Outros dissacarídios encontrados com frequência são a maltose (glicose-glicose), formada durante a digestão de grandes carboidratos no trato intestinal, e a lactose (glicose-galactose) presente no leite.

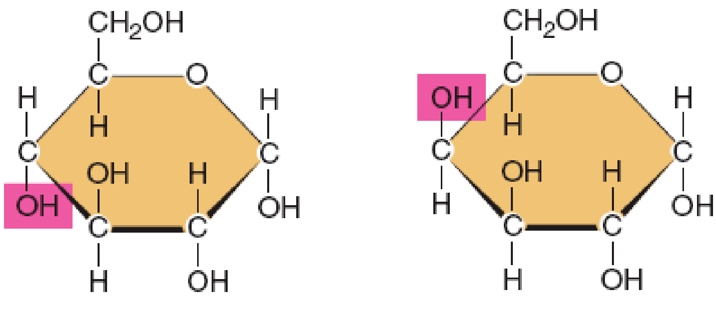


Figura 2.9 A diferença estrutural entre os monossacarídios glicose e galactose baseia-se na localização do grupo hidroxila na posição indicada abaixo ou acima do plano do anel.

Quando muitos monossacarídios estão ligados entre si para formar polímeros, as moléculas são conhecidas como **polissacarídios**. O amido, que é encontrado nas células vegetais, e o **glicogênio**, presente nas células animais, são exemplos de polissacarídios (**Figura 2.11**). Esses dois polissacarídios são compostos de milhares de moléculas de glicose ligadas entre si em longas cadeias, diferindo apenas no grau de ramificação ao longo da cadeia. O glicogênio existe no corpo como reservatório de energia disponível, que é armazenada nas ligações químicas dentro dos monômeros individuais de glicose. A hidrólise do glicogênio, como a que ocorre durante períodos de jejum, leva à liberação dos monômeros de glicose no sangue, evitando, assim, a diminuição dos níveis de glicemia para concentrações perigosamente baixas.

Lipídios

Os **lipídios** são moléculas compostas predominantemente (mas não de modo exclusivo) de átomos de hidrogênio e de carbono. Esses átomos estão ligados por ligações covalentes não polares; por conseguinte, os lipídios são não polares e possuem uma solubilidade muito baixa em água. Os lipídios, que respondem por cerca de 40% da matéria orgânica no corpo de constituição média (15% de peso corporal), podem ser divididos em quatro subclasses: os ácidos graxos, os triglicerídios, os fosfolipídios e os esteroides. À semelhança dos carboidratos, os lipídios são importantes em fisiologia, em parte porque alguns deles proporcionam uma valiosa fonte de energia. Outros lipídios constituem um importante componente de todas as membranas celulares, e outros ainda são importantes moléculas de sinalização.

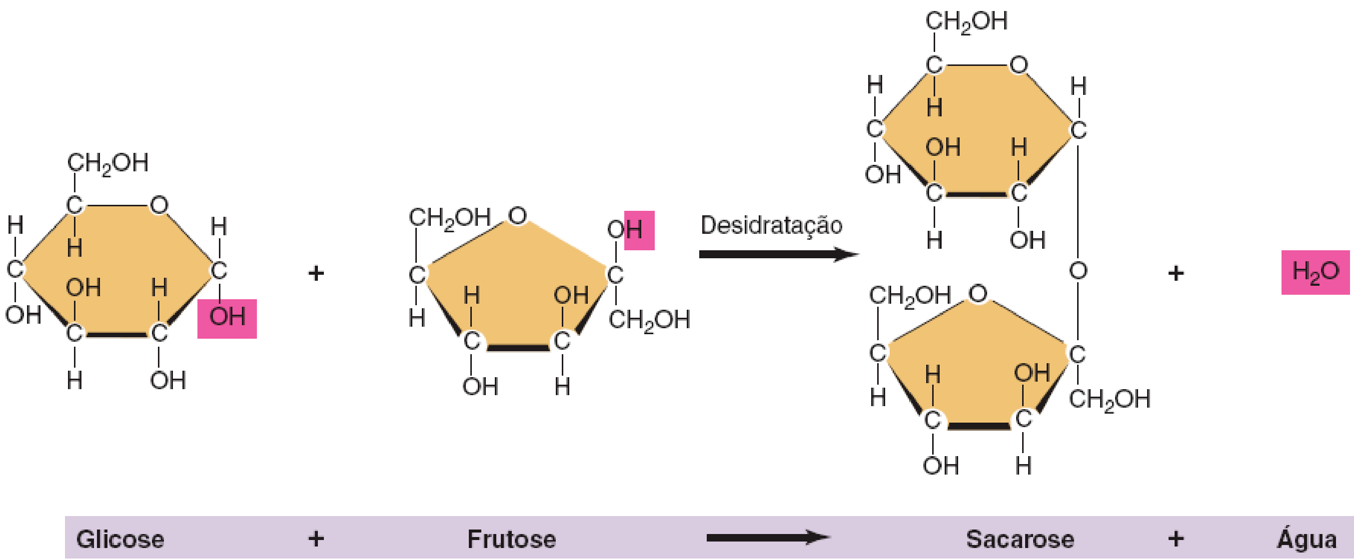


Figura 2.10 A sacarose (açúcar de mesa) é um dissacarídio formado pela ligação de dois monossacarídios, a glicose e a frutose, por meio de uma reação de desidratação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é o nome da reação inversa?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

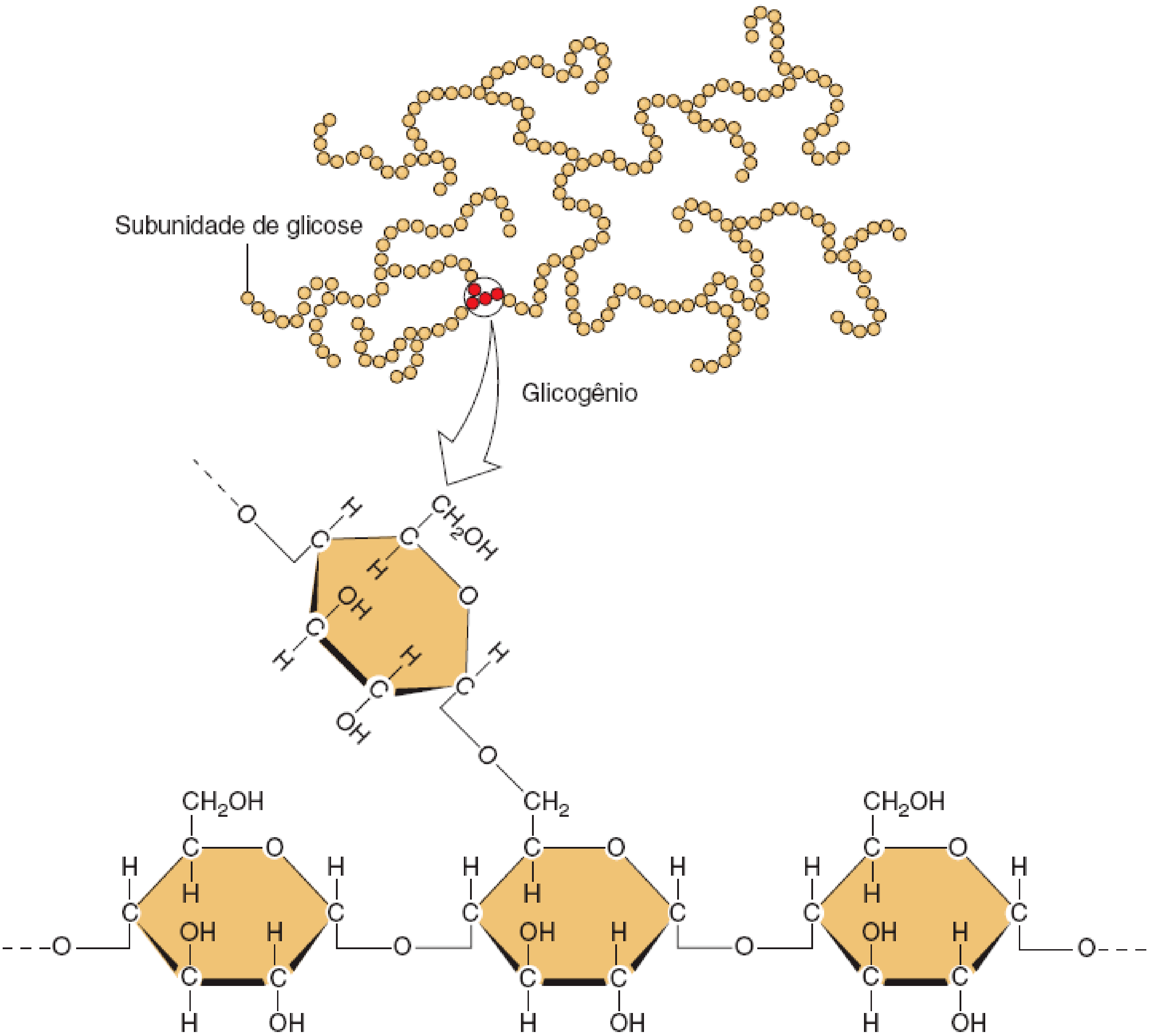


Figura 2.11 Muitas moléculas de glicose ligadas pelas suas extremidades e em pontos de ramificação formam o polissacarídio de cadeia ramificada, o glicogênio, mostrado aqui na forma de diagrama. As quatro subunidades em vermelho na molécula de glicogênio correspondem às quatro subunidades de glicose mostradas na parte inferior.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como a capacidade de armazenar a glicose na forma de glicogênio está relacionada com o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de matéria e energia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Ácidos graxos. Um **ácido graxo** consiste em uma cadeia de átomos de carbono e de hidrogênio com um grupo carboxila acídico em uma das extremidades (**Figura 2.12A**). Por conseguinte, os ácidos graxos contêm dois átomos de oxigênio, além de seu complemento de átomos de carbono e hidrogênio. Os ácidos graxos são sintetizados nas células por meio de ligação covalente de fragmentos de dois carbonos, resultando mais comumente em ácidos graxos de 16 a 20 átomos de carbono. Quando todos os carbonos em um ácido graxo estão ligados por ligações covalentes simples, o ácido graxo é denominado **ácido graxo saturado**, visto que ambas as ligações disponíveis remanescentes em cada átomo de carbono estão ocupadas – ou saturadas – com H ligado de modo covalente. Alguns ácidos graxos contêm uma ou mais ligações duplas entre os átomos de carbono e são conhecidos como **ácidos graxos insaturados** (possuem menos ligações C—H do que um ácido graxo saturado). Se houver uma ligação dupla, forma-se um **ácido graxo monoinsaturado**, e, se houver mais do que uma ligação dupla, forma-se um **ácido graxo poli-insaturado** (ver Figura 2.12A).

Os ácidos graxos insaturados de ocorrência natural existem, em sua maioria, na posição cis, com ambos os hidrogênios no mesmo lado dos carbonos com ligação dupla (ver Figura 2.12A). Entretanto, é possível modificar os ácidos graxos durante o processamento de determinados alimentos gordurosos, de modo que os hidrogênios fiquem em lados opostos da ligação dupla. Esses ácidos graxos estruturalmente alterados são conhecidos como **ácidos graxos trans**. A configuração trans confere estabilidade ao alimento para o seu armazenamento por mais tempo e também altera o sabor e a consistência do alimento. Todavia, os ácidos graxos trans recentemente foram associados a uma variedade de condições graves para a saúde, incluindo níveis sanguíneos elevados de colesterol; as diretrizes atuais de saúde recomendam que não haja consumo de alimentos contendo ácidos graxos trans.

Os ácidos graxos desempenham muitas funções importantes no corpo, incluindo, mas não se limitando a, fornecer energia para o metabolismo celular. As ligações entre os átomos de carbono e de hidrogênio em um ácido graxo podem ser rompidas para liberar energia química, a qual pode ser armazenada nas ligações químicas do ATP. Por conseguinte, à semelhança da glicose, os ácidos graxos constituem uma fonte de energia extremamente importante. Além disso, alguns ácidos graxos podem ser alterados para produzir uma classe especial de moléculas, que regulam diversas funções celulares ao atuar como moléculas de sinalização celular. Esses ácidos graxos modificados – coletivamente denominados *eicosanoides* – são derivados do ácido araquidônico, um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos; foram implicados no controle da pressão arterial (Capítulo 12), na inflamação (Capítulos 12 e 18) e na contração do músculo liso (Capítulo 9), entre outras ações. Por fim, os ácidos graxos constituem parte da estrutura dos triglicerídios, descritos a seguir.

Triglicerídios. Os **triglicerídios** (também conhecidos como *triacilgliceróis*) constituem a maior parte dos lipídios encontrados no corpo; em geral, essas moléculas são simplesmente designadas como "gorduras". Os triglicerídios são formados quando o **glicerol**, um açúcar-álcool de três carbonos, liga-se a três ácidos graxos (**Figura 2.12B**). Cada um dos três grupos hidroxila no glicerol está ligado ao grupo carboxila de um ácido graxo por uma reação de desidratação.

Os três ácidos graxos em uma molécula de triglicerídio geralmente não são idênticos. Por conseguinte, uma variedade de triglicerídios pode ser formada com ácidos graxos de diferentes comprimentos de cadeia e graus de saturação. Em geral, os triglicerídios animais contêm uma alta proporção de ácidos graxos saturados, enquanto os triglicerídios vegetais contêm mais ácidos graxos insaturados. As gorduras saturadas tendem a ser sólidas em baixas temperaturas. Em um exemplo familiar, o aquecimento de um hambúrguer no fogão derrete as gorduras animais saturadas, deixando uma gordura na frigideira. Entretanto, quando deixada a esfriar, a gordura oleosa retorna à sua forma sólida. Por outro lado, as gorduras insaturadas apresentam um ponto de fusão muito baixo, de modo que elas são líquidas (óleo) até mesmo em baixas temperaturas.

Os triglicerídios são encontrados no sangue e podem ser sintetizados no fígado. São armazenados em grandes quantidades no tecido adiposo, onde servem como reserva de energia para o corpo, particularmente durante épocas em que o indivíduo está em jejum ou necessita de energia adicional (exercício, por exemplo). Isso ocorre por hidrólise, que libera os ácidos graxos dos triglicerídios no tecido adiposo; os ácidos graxos entram na corrente sanguínea e são transportados até os tecidos e órgãos, onde podem ser metabolizados para fornecer a energia necessária para as funções celulares. Por conseguinte, à semelhança dos polissacarídios, o armazenamento de energia na forma de triglicerídios exige reações de desidratação, e tanto os polissacarídios quanto os triglicerídios podem ser degradados por reações de hidrólise a formas utilizáveis de energia. Em todo este texto, você irá verificar como essas reações constituem um mecanismo fundamental subjacente ao princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos necessitam de transferência e equilíbrio de materiais e energia.

Fosfolipídios. Os **fosfolipídios** assemelham-se aos triglicerídios na sua estrutura global, com uma importante diferença. O terceiro grupo hidroxila do glicerol, em lugar de estar fixado a um ácido graxo, está ligado a um fosfato. Além disso, uma pequena molécula polar ou ionizada contendo nitrogênio está habitualmente fixada a esse fosfato (**Figura 2.12C**). Esses grupos constituem uma região polar (hidrofílica) em uma das extremidades do fosfolipídio, enquanto as duas cadeias de ácidos graxos proporcionam uma região não polar (hidrofóbica) na extremidade oposta. Dessa maneira, os fosfolipídios são anfipáticos. Em solução aquosa, ficam organizados em grupamentos, com suas extremidades polares atraídas para as moléculas de água. Essa propriedade permite aos fosfolipídios formar as bicamadas lipídicas das membranas celulares (Capítulo 3).

Esteroides. Os **esteroides** possuem uma estrutura nitidamente diferente daquelas das outras subclasses de moléculas lipídicas. O esqueleto de todos os esteroides é constituído por quatro anéis interconectados de átomos de carbono (**Figura 2.13**). Alguns grupos hidroxila, que são polares, podem ser fixados a essa estrutura em anel; todavia, não são numerosos o suficiente para tornar o esteroide hidrossolúvel. Exemplos de esteroides são o colesterol, o cortisol das glândulas suprarrenais e os hormônios sexuais feminino e masculino (estrogênio e testosterona, respectivamente) secretados pelas gônadas.

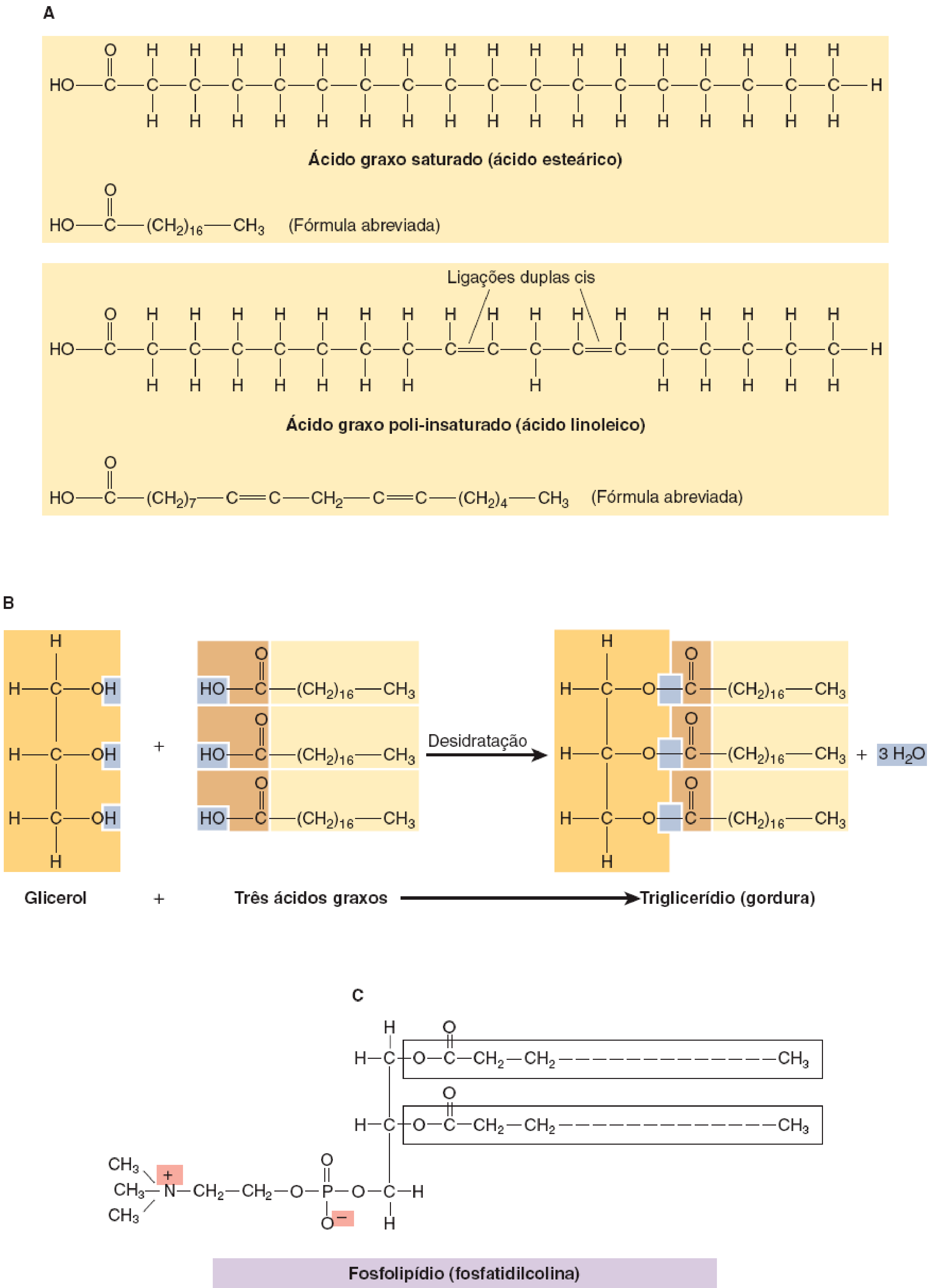
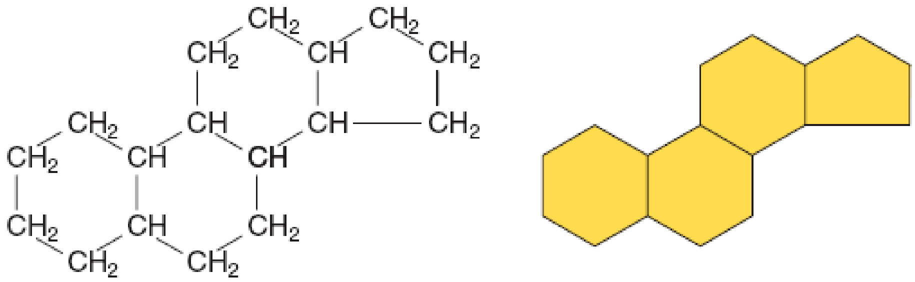


Figura 2.12 Lipídios. **A.** Os ácidos graxos podem ser saturados ou insaturados, como os dois ácidos graxos comuns mostrados aqui. Observe o modo abreviado de escrever a fórmula de um ácido graxo. **B.** O glicerol e os ácidos graxos são as subunidades que se combinam, por meio de uma reação de desidratação, para formar triglicerídios e água. **C.** Os fosfolipídios são formados a partir de glicerol, dois ácidos graxos e um ou mais grupos com carga elétrica.

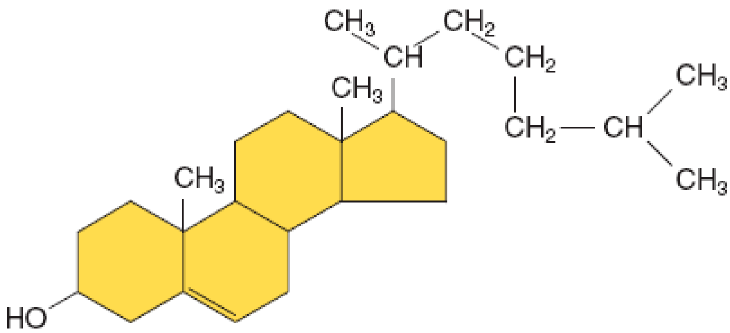
APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que parte do fosfolipídio mostrado na Figura 2.12C estaria voltada para as moléculas de água, conforme ilustrado na Figura 2.8?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.



A Estrutura em anel do esteroide



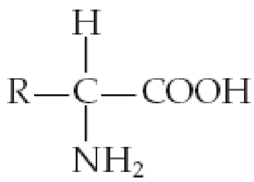
B Colesterol

Figura 2.13 A. Estrutura em anel dos esteroides, mostrada com todos os átomos de carbono e de hidrogênio nos anéis, e novamente sem esses átomos para ressaltar a estrutura global em anel dessa classe de lipídios. **B.** Diferentes esteroides possuem tipos e números diferentes de grupos químicos fixados em vários locais do anel esteroide, como mostra a estrutura do colesterol.

Proteínas

O termo **proteína** origina-se do grego *proteios* ("de primeira categoria"), o que descreve apropriadamente a sua importância. As proteínas respondem por cerca de 50% do material orgânico no corpo (17% do peso corporal) e desempenham funções críticas em quase todos os processos fisiológicos e homeostáticos (resumidos no **Quadro 2.6**). As proteínas são compostas de carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e pequenas quantidades de outros elementos, notadamente o enxofre. São macromoléculas, que frequentemente contêm milhares de átomos; são formadas quando um grande número de pequenas subunidades (monômeros) ligam-se entre si por meio de reações de desidratação para criar um polímero.

Aminoácidos. As subunidades monoméricas das proteínas são os **aminoácidos**; por conseguinte, as proteínas são polímeros de aminoácidos. Todos os aminoácidos, com exceção de um (prolina), possuem um grupo amino ($—NH_3$) e um grupo carboxila (—COOH) ligados ao átomo de carbono terminal na molécula:



Quadro 2.6	Principais categorias e funções das proteínas.	
Categoria	**Funções**	**Exemplos**
Proteínas que regulam a expressão dos genes	Sintetizam RNA a partir do DNA; sintetizam polipeptídios a partir do RNA	Fatores de transcrição ativam os genes; RNA polimerase transcreve genes; são necessárias proteínas ribossômicas para a tradução do mRNA em proteínas
Proteínas transportadoras	Medeiam o movimento de solutos, como íons e moléculas orgânicas, através das membranas	Os canais iônicos das membranas plasmáticas possibilitam o movimento de íons, como Na^+ e K^+,

	plasmáticas	através da membrana
Enzimas	Aceleram a velocidade de reações químicas específicas, como aquelas necessárias para o metabolismo celular	A lipase pancreática, a amilase e as proteases liberadas no intestino delgado degradam as macromoléculas em moléculas menores, as quais podem ser então absorvidas pelas células intestinais; as proteinoquinases modificam outras proteínas pela adição de grupos fosfato, o que modifica a função da proteína
Proteínas de sinalização celular	Possibilitam a comunicação das células entre si, com elas próprias e com o meio externo	Os receptores de membrana plasmática ligam-se a hormônios ou neurotransmissores no líquido extracelular
Proteínas motoras	Iniciam o movimento	A miosina, encontrada nas células musculares, proporciona a força contrátil que encurta o músculo
Proteínas estruturais	Sustentam, conectam e fortalecem as células, os tecidos e os órgãos	O colágeno e a elastina fornecem suporte para os ligamentos, os tendões e certos vasos sanguíneos de grande calibre; a actina forma grande parte do citoesqueleto das células
Proteínas de defesa	Protegem contra a infecção e a doença causadas por patógenos	As citocinas e os antibióticos atacam células e proteínas estranhas, como as das bactérias e vírus

A terceira ligação desse carbono terminal ocorre com um átomo de hidrogênio, e a quarta ligação com o restante da molécula, que é conhecida como **cadeia lateral de aminoácido** (R na fórmula). Essas cadeias laterais são relativamente pequenas e variam desde um único átomo de hidrogênio a nove átomos de carbono com seus átomos de hidrogênio associados.

As proteínas de todos os organismos vivos são compostas do mesmo conjunto de 20 aminoácidos diferentes, que correspondem a 20 cadeias laterais diferentes. As cadeias laterais podem ser não polares (oito aminoácidos), polares, mas não ionizadas (sete aminoácidos) ou polares e ionizadas (cinco aminoácidos) (**Figura 2.14**). O corpo humano pode sintetizar muitos aminoácidos, porém vários deles precisam ser obtidos na dieta; estes últimos são conhecidos como aminoácidos essenciais. Esse termo não significa que esses aminoácidos sejam de algum modo mais importantes do que os outros, mas apenas que eles precisam ser obtidos na dieta.

Polipeptídios. Os aminoácidos são unidos entre si pela ligação do grupo carboxila de um aminoácido ao grupo amino de outro. À semelhança da síntese do glicogênio e dos triglicerídios, uma molécula de água é formada por desidratação (**Figura 2.15**). A ligação formada entre o grupo amina e o grupo carboxila é denominada **ligação peptídica**. Embora as ligações peptídicas sejam covalentes, elas podem ser enzimaticamente rompidas por hidrólise, liberando aminoácidos individuais, como ocorre no estômago e no intestino, por exemplo, quando digerimos a proteína do alimento.

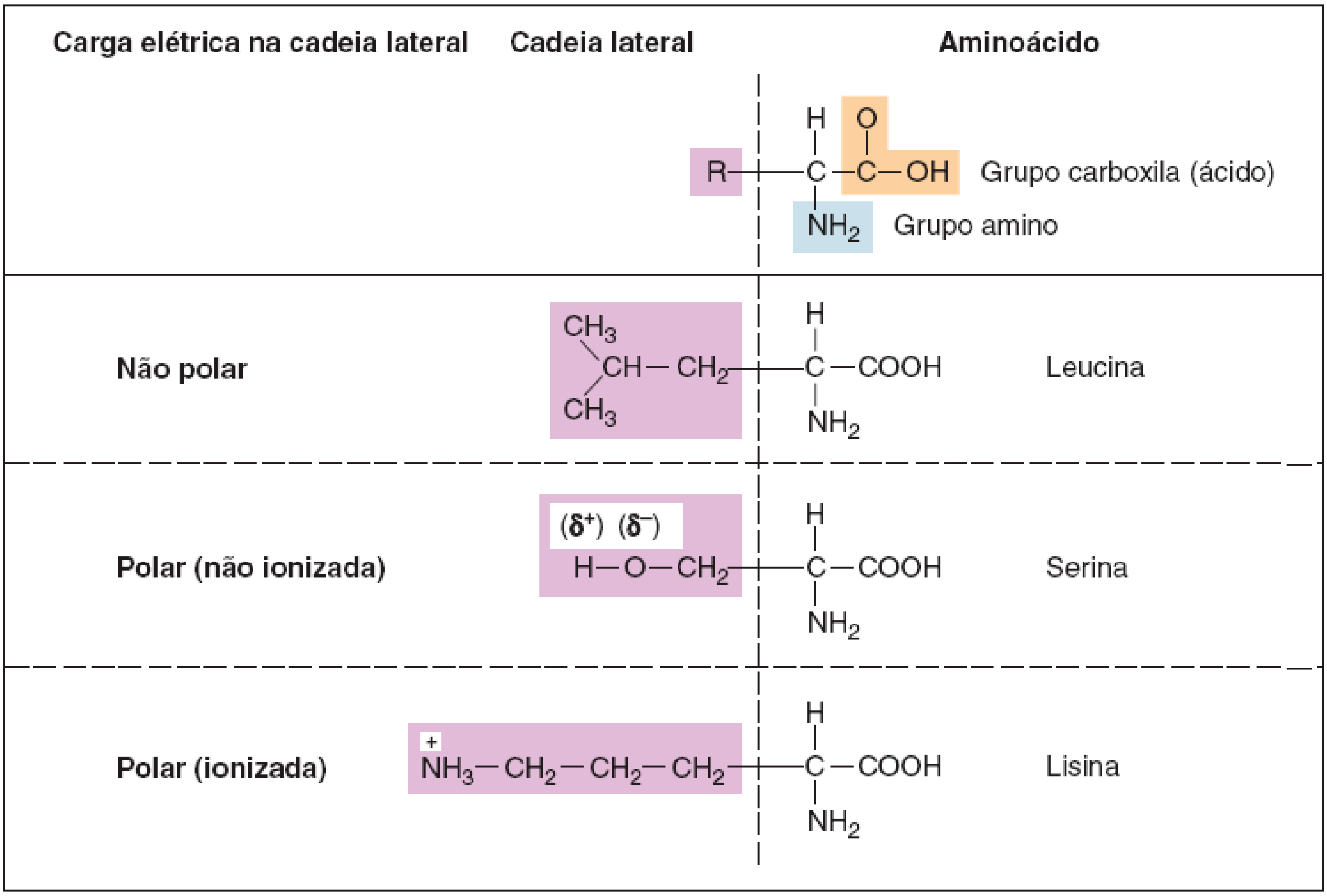


Figura 2.14 Estruturas representativas de cada uma das classes de aminoácidos encontrados nas proteínas.

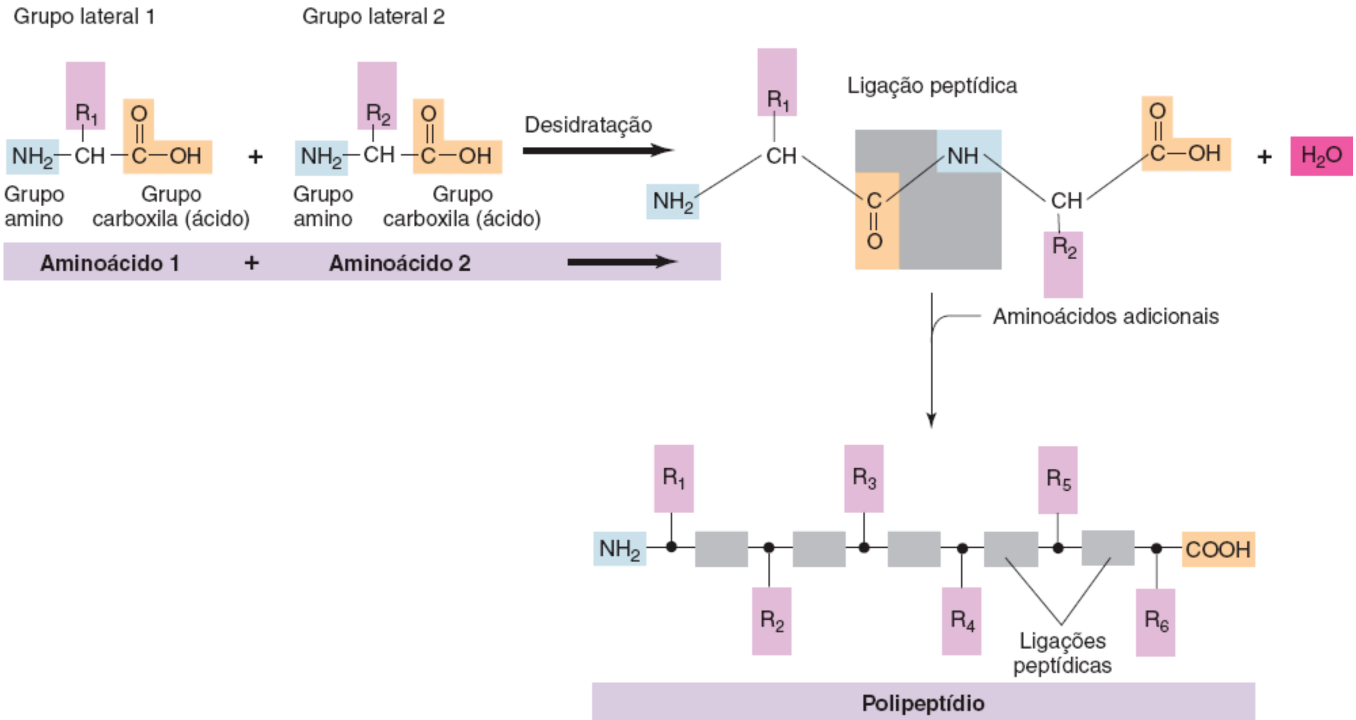


Figura 2.15 Ligação dos aminoácidos por ligações peptídicas para formar um polipeptídio.

Observe na Figura 2.15 que, quando dois aminoácidos estão ligados entre si, uma extremidade da molécula assim formada possui um grupo amino livre, enquanto a outra extremidade tem um grupo carboxila livre. Outros aminoácidos podem ser ligados por ligações peptídicas a essas extremidades livres. Uma sequência de aminoácidos ligados por ligações peptídicas é conhecida como **polipeptídio**. As ligações peptídicas formam a espinha dorsal do polipeptídio, enquanto a cadeia lateral de cada aminoácido projeta-se para fora a partir da cadeia. Falando estritamente, o termo *polipeptídio* refere-se a uma unidade estrutural e não sugere necessariamente que a molécula seja funcional. Quando um ou mais polipeptídios estão dobrados em uma forma característica, produzindo uma molécula funcional, esta é denominada proteína. (Por convenção, se o número de aminoácidos em

um polipeptídio for igual ou inferior a 50 e este desempenha uma função biológica conhecida, a molécula é, com frequência, simplesmente designada como um peptídio, um termo que iremos empregar em todo o texto, quando relevante.)

Conforme assinalado anteriormente, um ou mais monossacarídios podem estar ligados de modo covalente às cadeias laterais de aminoácidos específicos em uma proteína; essas proteínas são conhecidas como **glicoproteínas**. As glicoproteínas são encontradas nas membranas plasmáticas; constituem componentes importantes do tecido conjuntivo e também são abundantes em determinados líquidos, como o muco, onde desempenham função protetora ou de lubrificação.

Todas as proteínas apresentam múltiplos níveis de estrutura, que conferem a cada proteína um formato singular; esses níveis são denominados estruturas primária, secundária, terciária e – em algumas proteínas – quaternária. Um princípio geral de fisiologia estabelece que a estrutura e a função estão ligadas entre si. Esse princípio aplica-se até mesmo em nível molecular. O formato de uma proteína determina a sua atividade fisiológica. Em todos os casos, a forma de uma proteína depende de sua sequência de aminoácidos, conhecida como *estrutura primária* da proteína.

Estrutura primária. A **estrutura primária** de uma proteína é determinada por duas variáveis: (1) o número de aminoácidos na cadeia e (2) a sequência específica de diferentes aminoácidos (**Figura 2.16**). Cada posição ao longo da cadeia pode ser ocupada por qualquer um dos 20 aminoácidos diferentes. Cada proteína é definida pela sua própria estrutura primária singular.

Estrutura secundária. Um polipeptídio pode ser considerado análogo a um cordão de contas, em que cada uma dessas contas representa um aminoácido (ver Figura 2.16). Além disso, como os aminoácidos podem girar em torno das ligações dentro de uma cadeia polipeptídica, a cadeia é flexível e pode se curvar assumindo diversas formas, exatamente como um cordão de contas pode ser torcido em muitas configurações. As proteínas não aparecem na natureza como um cordão linear de contas; as interações que ocorrem entre os grupos laterais de cada aminoácido levam a um encurvamento, torção e dobramento da cadeia, formando uma estrutura mais compacta. O formato final de uma proteína é conhecido como **conformação**.

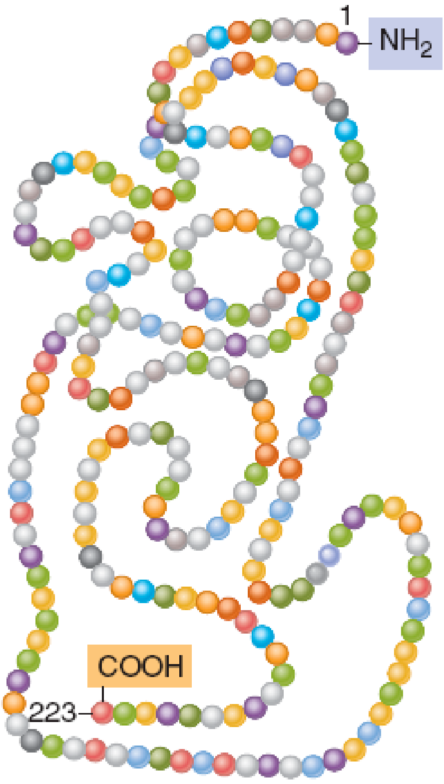


Figura 2.16 A estrutura primária de uma cadeia polipeptídica é a sequência de aminoácidos nessa cadeia. O polipeptídio ilustrado contém 223 aminoácidos. Os diferentes aminoácidos são representados por círculos de cores diferentes. O sistema de numeração começa na parte aminoterminal (NH_2).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é a diferença entre os termos polipeptídio e proteína?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As atrações entre várias regiões ao longo de uma cadeia polipeptídica dão origem à estrutura secundária. Por exemplo, podem ocorrer pontes de hidrogênio entre um hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio em uma ligação peptídica e o átomo de oxigênio de ligação dupla em outra ligação peptídica (**Figura 2.17**). Como as ligações peptídicas ocorrem a intervalos regulares ao longo de uma cadeia polipeptídica, as pontes de hidrogênio entre elas tendem a forçar a cadeia em uma conformação helicoidal, conhecida como **hélice alfa**. Ocorre também formação de pontes de hidrogênio entre ligações peptídicas, quando regiões extensas

de uma cadeia polipeptídica correm aproximadamente paralelas uma com a outra, formando uma região extensa e relativamente linear, conhecida como **lâmina beta pregueada** (ver Figura 2.17). Entretanto, por vários motivos, uma determinada região de uma cadeia polipeptídica pode não assumir uma conformação helicoidal nem em lâmina beta pregueada. Por exemplo, os tamanhos das cadeias laterais e a presença de ligações iônicas entre cadeias laterais com cargas elétricas opostas podem interferir nas pontes de hidrogênio repetitivas necessárias para produzir esses formatos. Essas regiões irregulares, conhecidas como conformações enroladas aleatórias, ocorrem em regiões que ligam o padrões mais regulares helicoidais e de lâmina beta pregueada (ver Figura 2.17).

As lâminas beta pregueadas e as hélices alfa tendem a conferir a uma proteína a capacidade de se ancorar a uma bicamada lipídica, como a de uma membrana plasmática, visto que essas regiões da proteína contêm habitualmente aminoácidos com cadeias laterais hidrofóbicas. A hidrofobicidade das cadeias laterais oferece maior chance de permanecer no ambiente lipídico da membrana plasmática.

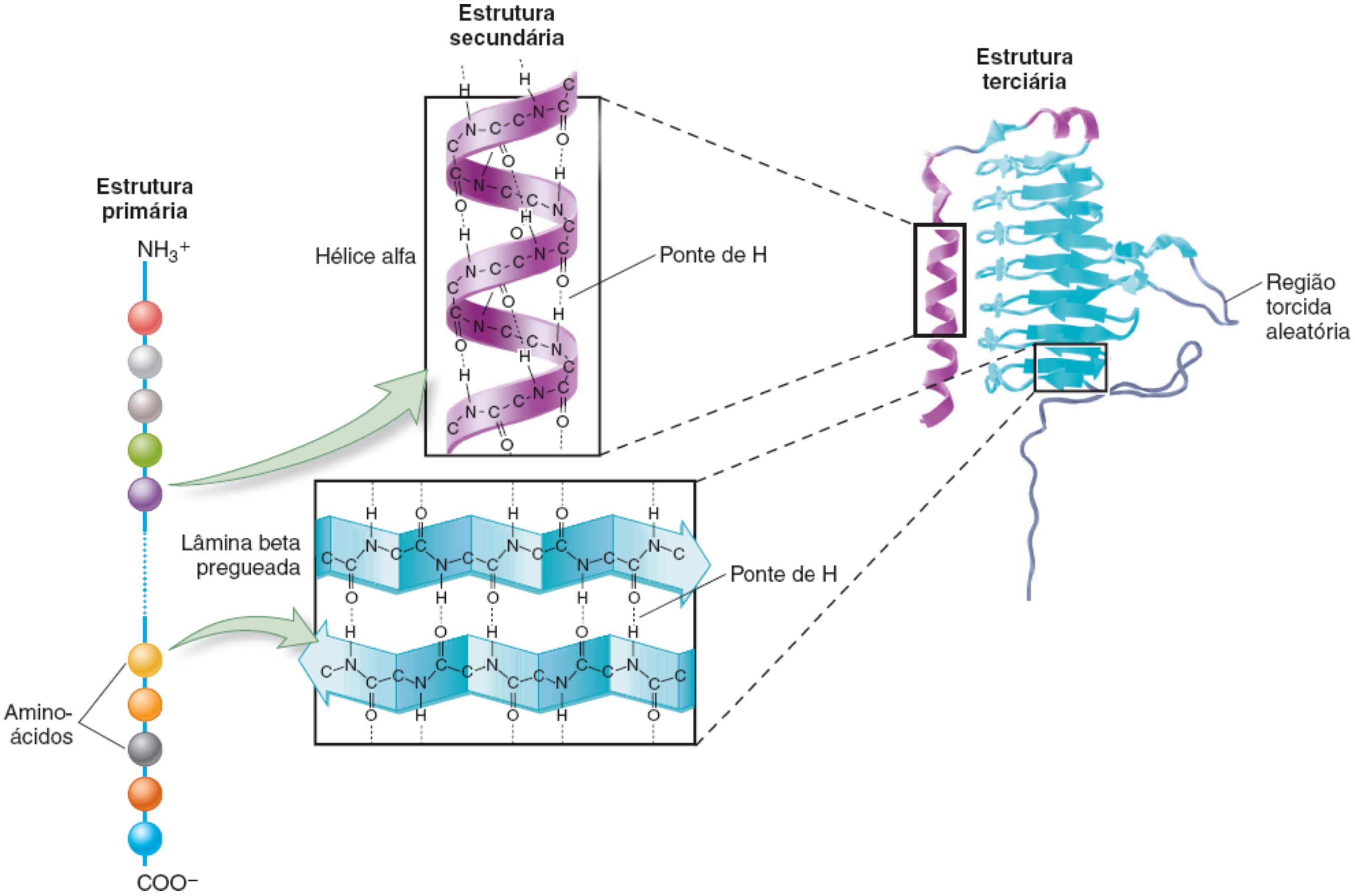


Figura 2.17 A estrutura secundária de uma proteína forma-se quando regiões de uma cadeia polipeptídica dobram-se e sofrem torção para uma conformação helicoidal alfa ou em lâmina beta pregueada. O dobramento ocorre, em grande parte, por meio de pontes de hidrogênio entre grupos laterais de aminoácidos próximos. O dobramento adicional da cadeia polipeptídica produz a estrutura terciária, que é a conformação final da proteína funcional.

Estrutura terciária. Uma vez formada a estrutura secundária, tornam-se possíveis associações entre cadeias laterais de aminoácidos adicionais. Por exemplo, dois aminoácidos que possam ter estado muito distantes um do outro na sequência linear de um polipeptídio para poder interagir um com o outro podem ficar muito próximos um do outro uma vez que a estrutura secundária tenha modificado o formato da molécula. Essas interações dobram o polipeptídio em uma nova conformação tridimensional, denominada **estrutura terciária**, transformando-o em uma proteína funcional (ver Figura 2.17). Cinco fatores principais determinam a estrutura terciária de uma cadeia polipeptídica, uma vez estabelecida a sequência de aminoácidos (estrutura primária) (**Figura 2.18**): (1) as pontes de hidrogênio entre grupos laterais de aminoácidos ou com moléculas de água circundantes; (2) as interações iônicas (atrativas ou repulsivas) entre regiões ionizadas ao longo da cadeia; (3) as interações de regiões não polares (hidrofóbicas); (4) as ligações de dissulfeto covalentes, que ligam as cadeias laterais contendo enxofre de dois aminoácidos de cisteína; e (5) as forças de van der Waals, que são interações elétricas muito fracas e transitórias entre os elétrons nas camadas externas de dois átomos em estreita proximidade um do outro.

Estrutura quaternária. Como mostra a **Figura 2.19**, algumas proteínas são compostas de mais de uma cadeia polipeptídica ligadas entre si; essas proteínas apresentam uma **estrutura quaternária** e são conhecidas como proteínas multiméricas (“muitas partes”). Cada cadeia polipeptídica em uma proteína multimérica é denominada subunidade. Os mesmos fatores que influenciam a conformação de um polipeptídio único também determinam as interações das subunidades de uma proteína multimérica. Por

conseguinte, as subunidades podem ser mantidas unidas por interações de várias cadeias laterais ionizadas, polares e não polares, bem como por ligações covalentes de dissulfeto entre as subunidades.

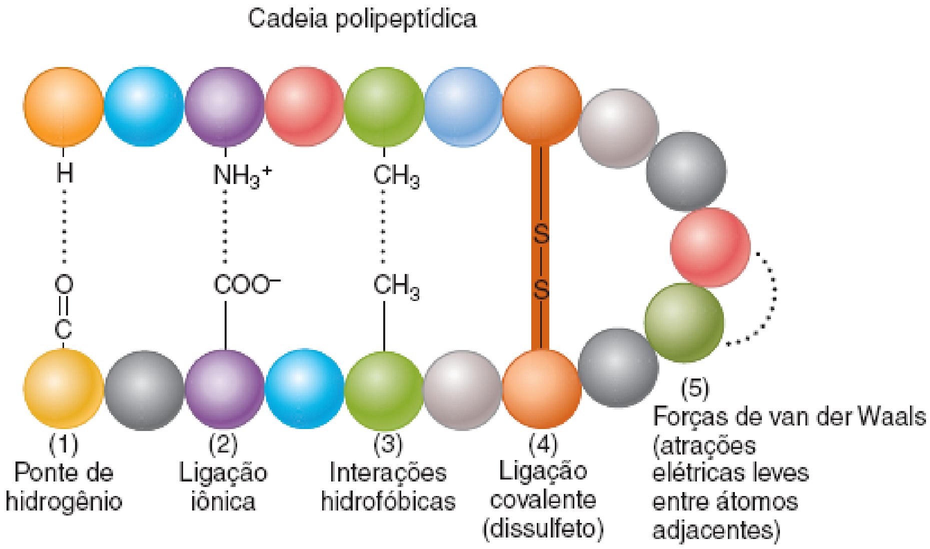


Figura 2.18 Os fatores que contribuem para o dobramento das cadeias polipeptídicas e, portanto, para a sua conformação são (1) as pontes de hidrogênio entre as cadeias laterais e com moléculas de água circundantes, (2) as interações iônicas entre cadeias laterais ionizadas, (3) as forças de atração hidrofóbicas entre cadeias laterais não polares, (4) as ligações de dissulfeto entre cadeias laterais, e (5) as forças de van der Waals entre átomos nas cadeias laterais de aminoácidos adjacentes.

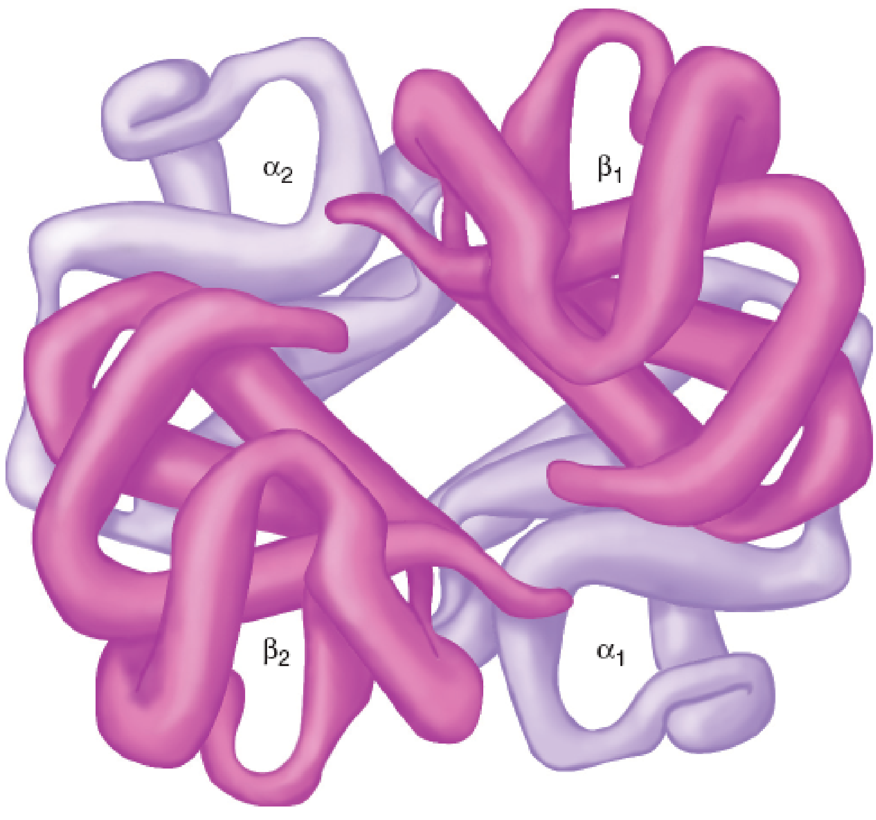


Figura 2.19 A hemoglobina, uma proteína multimérica composta de duas subunidades alfa (α) idênticas e duas subunidades beta (β) idênticas. (Os grupos heme contendo ferro ligados a cada subunidade não são mostrados.) Nessa vista simplificada, a estrutura terciária das subunidades e o seu arranjo em estrutura quaternária são mostrados sem os detalhes das estruturas primária ou secundária.

As proteínas multiméricas podem ter muitas funções diversas. As subunidades em uma proteína multimérica podem ser idênticas ou diferentes. Por exemplo, a hemoglobina, a proteína que transporta oxigênio no sangue, é uma proteína multimérica com quatro subunidades, duas de uma espécie e duas de outra (ver Figura 2.19). Cada subunidade pode ligar uma molécula de oxigênio. Outras proteínas multiméricas que você irá aprender neste livro criam poros ou canais nas membranas plasmáticas para possibilitar o movimento de entrada e de saída de pequenos solutos da célula.

As estruturas primárias (sequências de aminoácidos) de um grande número de proteínas são conhecidas, porém as suas conformações tridimensionais estão determinadas apenas em um pequeno número delas. Devido aos múltiplos fatores que podem influenciar o dobramento de uma cadeia polipeptídica, ainda não é possível prever de modo acurado a conformação de uma

proteína a partir de sua sequência primária de aminoácidos. Entretanto, deve ficar claro que uma mudança na estrutura primária de uma proteína pode alterar suas estruturas secundária, terciária e quaternária. Essa alteração na estrutura primária é denominada **mutação**. Até mesmo a mudança de um único aminoácido como resultado de uma mutação pode ter consequências devastadoras, como as que ocorrem quando uma molécula de valina substitui uma molécula de ácido glutâmico nas cadeias beta da hemoglobina. O resultado dessa alteração é uma doença grave, denominada ***doença falciforme*** (também denominada *anemia falciforme*; ver o Estudo de Caso no final deste capítulo).

Ácidos nucleicos

Os **ácidos nucleicos** representam apenas 2% do peso corporal, contudo, essas moléculas são de suma importância, visto que são responsáveis pelo armazenamento, pela expressão e pela transmissão da informação genética. A expressão da informação genética na forma de proteínas específicas determina se o indivíduo é um ser humano ou um camundongo, ou se uma célula é uma célula muscular ou uma célula epitelial.

Existem duas classes de ácidos nucleicos: o **ácido desoxirribonucleico (DNA)** e o **ácido ribonucleico (RNA)**. As moléculas de DNA armazenam a informação genética codificada na sequência de seus genes, enquanto as moléculas de RNA estão envolvidas em decodificar essas informações em instruções para ligar entre si uma sequência específica de aminoácidos, de modo a produzir uma cadeia polipeptídica específica.

Ambos os tipos de ácidos nucleicos são polímeros e, portanto, são compostos de sequências lineares de subunidades repetidas. Cada subunidade, conhecida como **nucleotídio**, tem três componentes: um grupo fosfato, um açúcar e um anel de átomos de carbono e nitrogênio, conhecida como base, visto que pode aceitar íons hidrogênio (**Figura 2.20**). O grupo fosfato de um nucleotídio está ligado ao açúcar do nucleotídio adjacente para formar uma cadeia, com as bases projetando-se para fora, a partir da lateral da espinha dorsal de fosfato-açúcar (**Figura 2.21**).

DNA. Os nucleotídios no DNA contêm o açúcar de cinco carbonos, a **desoxirribose** (daí o nome "ácido desoxirribonucleico"). Existem quatro nucleotídios diferentes no DNA, que correspondem às quatro bases diferentes que podem ligar-se à desoxirribose. Essas bases são divididas em duas classes: (1) as bases **purínicas**, a **adenina** (A) e **guanina** (G), que possuem anéis duplos de átomos de nitrogênio e carbono; e (2) as bases **pirimidínicas**, a **citosina** (C) e a **tiamina** (T), que possuem apenas um único anel (ver Figura 2.21).

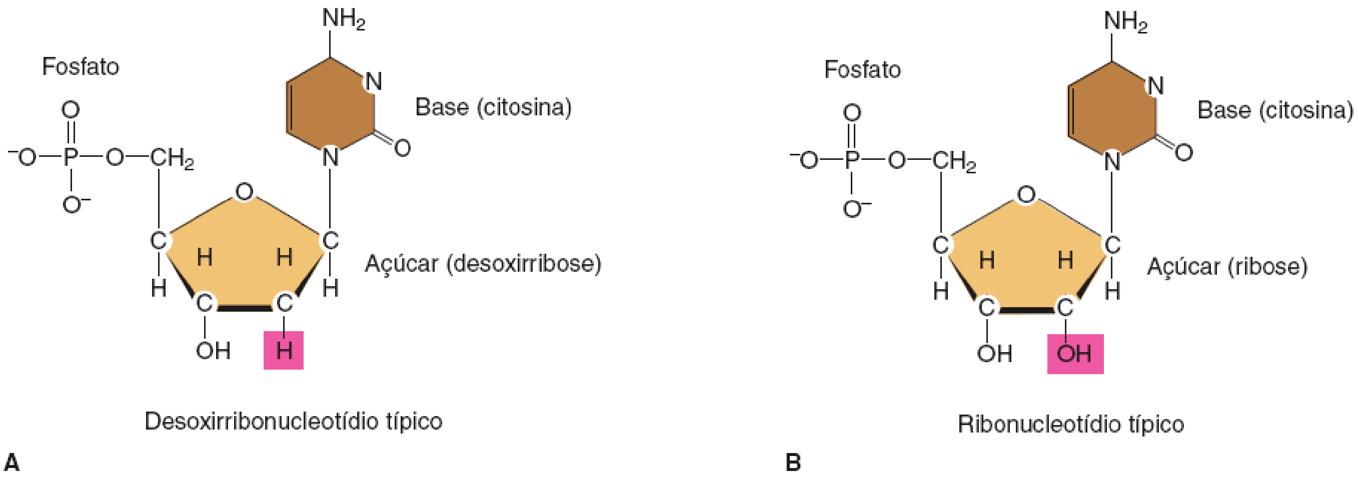


Figura 2.20 Subunidades de nucleotídios do DNA e do RNA. Os nucleotídios são compostos de um açúcar, uma base e um grupo fosfato. **A.** Os desoxirribonucleotídios presentes no DNA contêm o açúcar desoxirribose. **B.** O açúcar nos ribonucleotídios, presente no RNA, é a ribose, que possui um OH em uma posição em que a desoxirribose tem apenas um átomo de hidrogênio.

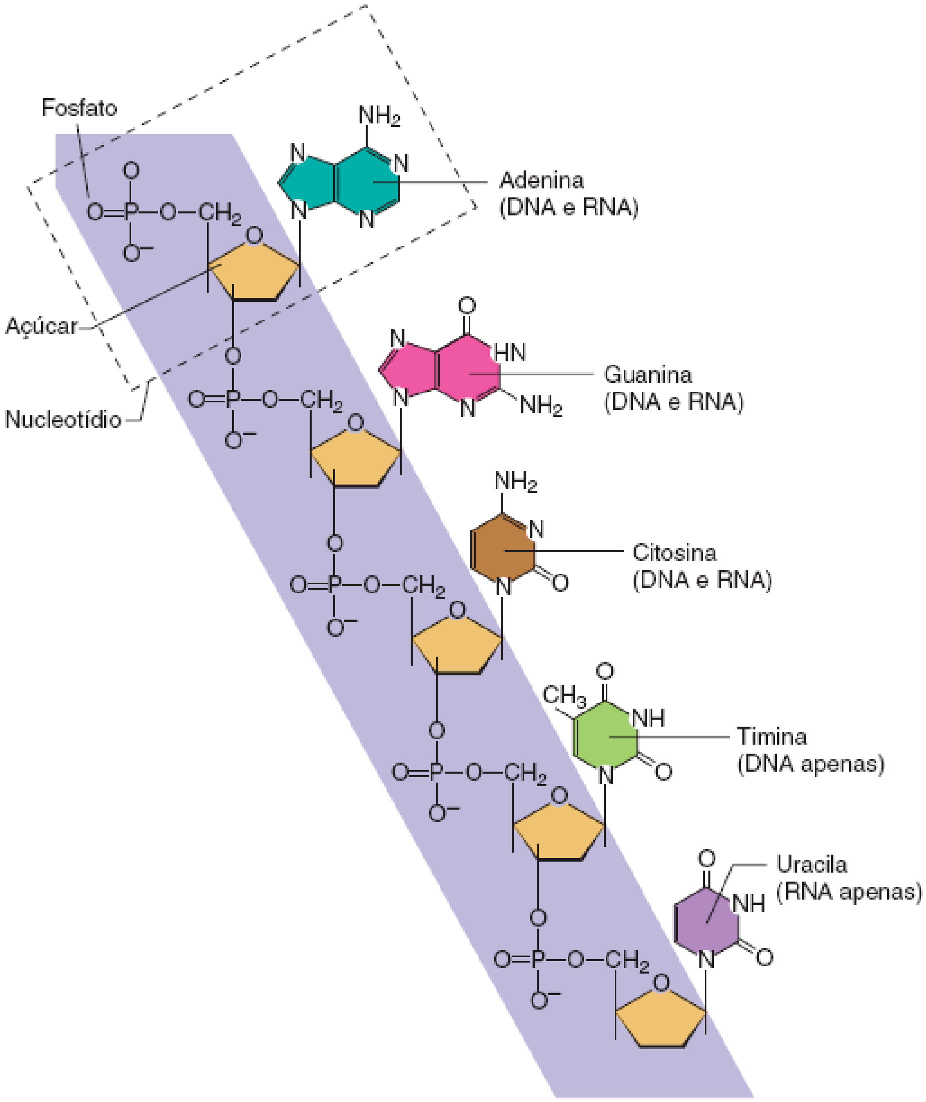


Figura 2.21 As ligações de fosfato-açúcar unem nucleotídios em sequência para formar os ácidos nucleicos. Observe que a base pirimidínica, timina, é apenas encontrada no DNA, enquanto a uracila só está presente no RNA.

Uma molécula de DNA consiste não apenas em uma, mas em duas cadeias de nucleotídios enroladas uma ao redor da outra, na forma de uma dupla-hélice (**Figura 2.22**). As duas cadeias são mantidas juntas por pontes de hidrogênio entre uma base purínica em uma cadeia e uma base pirimidínica na cadeia oposta. A estrutura em anel de cada base situa-se em um plano achatado perpendicular ao arcabouço de fosfato-açúcar, como os degraus de uma escada em caracol. Esse emparelhamento de bases mantém uma distância constante entre os esqueletos de açúcar-fosfato das duas cadeias, à medida que elas se enrolam uma ao redor da outra.

A especificidade é imposta no emparelhamento das bases pela localização dos grupos de ponte de hidrogênio nas quatro bases (**Figura 2.23**). Três pontes de hidrogênio são formadas entre a purina guanina e a pirimidina citosina (pareamento G—C), enquanto apenas duas pontes de hidrogênio podem ser formadas entre a purina adenina e a pirimidina timina (pareamento A—T). Em consequência, a G está sempre emparelhada com C, e a A com T. Essa especificidade é que proporciona o mecanismo para a duplicação e a transferência da informação genética.

As pontes de hidrogênio entre as bases podem ser rompidas por enzimas. Essa ruptura separa a dupla-hélice em dois filamentos; tal DNA é denominado desnaturado. Cada filamento simples pode ser replicado para formar duas novas moléculas de DNA. Esse processo ocorre durante a divisão celular, de modo que cada célula-filha possui um complemento integral de DNA. As ligações também podem ser rompidas por meio de aquecimento do DNA em tubo de ensaio, o que proporciona uma maneira conveniente para que os pesquisadores possam examinar processos como a replicação do DNA.



Figura 2.22 O pareamento de bases entre uma base purínica e uma base pirimidínica liga os dois filamentos de polinucleotídios da dupla-hélice de DNA.

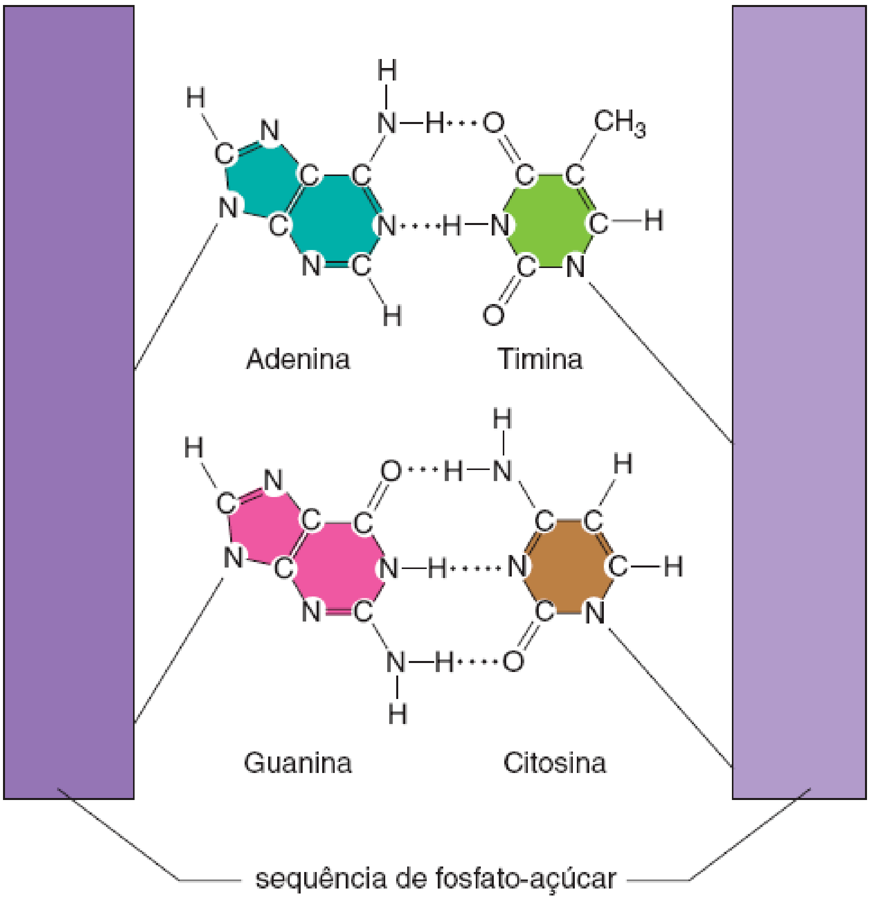


Figura 2.23 As pontes de hidrogênio entre as bases de nucleotídios no DNA determinam a especificidade do pareamento de bases: adenina com timina e guanina com citosina.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Quando uma molécula de DNA é aquecida a uma temperatura extrema em tubo de ensaio, as duas cadeias se separam. Que tipo de molécula de DNA você espera que irá necessitar de menos calor para se separar: uma com maior número de ligações G—C ou uma com mais ligações A—T?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

RNA. As moléculas de RNA diferem em apenas alguns aspectos do DNA: (1) o RNA consiste em uma única cadeia (em lugar de uma cadeia dupla) de nucleotídios; (2) no RNA, o açúcar em cada nucleotídio é uma **ribose**, em lugar da desoxirribose; e (3) a base pirimidínica timina no DNA é substituída no RNA pela base pirimidínica, **uracila** (U) (ver Figura 2.21), que pode se emparelhar com a purina adenina (pareamento A—U). As outras três bases – adenina, guanina e citosina – são as mesmas tanto no DNA quanto no RNA. Como o RNA só contém uma única cadeia de nucleotídios, partes dessa cadeia podem se curvar sobre si mesmas, formando um pareamento de bases com nucleotídios da mesma cadeia ou de outras moléculas de DNA ou de RNA.

RESUMO

Átomos

I. Os átomos são compostos de três partículas subatômicas: os prótons positivos e os nêutrons neutros, ambos localizados no núcleo, e os elétrons negativos, que giram ao redor do núcleo, em orbitais contidos em camadas eletrônicas.
II. O número atômico é o número de prótons em um átomo, e, como os átomos (exceto os íons) são eletricamente neutros, esse número também é o número de elétrons.
III. A massa atômica de um átomo é a razão da massa do átomo em relação a um átomo de carbono 12.
IV. Massa atômica grama é o número de gramas de um elemento igual à sua massa atômica. Massa atômica grama de qualquer elemento contém o mesmo número de átomos: 6×10^{23}.
V. Quando um átomo ganha ou perde um ou mais elétrons, ele adquire uma carga elétrica efetiva e transforma-se em íon.

Moléculas

I. As moléculas são formadas por átomos ligados entre si.
II. Uma ligação covalente é formada quando dois átomos compartilham um par de elétrons. Cada tipo de átomo pode formar um número característico de ligações covalentes: o hidrogênio forma uma ligação covalente; o oxigênio, duas; o nitrogênio, três; e o carbono, quatro. Nas ligações covalentes polares, um átomo atrai os elétrons de ligação mais do que o outro átomo do par. As ligações covalentes não polares ocorrem entre dois átomos de eletronegatividade semelhante.
III. As moléculas possuem formas características, as quais podem ser alteradas dentro de limites pela rotação de seus átomos ao redor das ligações covalentes.
IV. A atração elétrica entre um átomo de hidrogênio e um átomo de oxigênio ou de nitrogênio em uma molécula separada ou entre diferentes regiões da mesma molécula forma uma ponte de hidrogênio.
V. As moléculas podem apresentar regiões iônicas dentro de sua estrutura.
VI. Os radicais livres são átomos ou moléculas que contêm átomos com um elétron não emparelhado em seu orbital eletrônico externo.

Soluções

I. A água, uma molécula polar, é atraída para outras moléculas de água por pontes de hidrogênio. A água é o solvente no qual ocorre a maioria das reações químicas no corpo.
II. As substâncias dissolvidas em um líquido são solutos, e o líquido no qual estão dissolvidas é o solvente.
III. As substâncias que possuem grupos polares ou ionizados dissolvem-se na água por serem atraídas eletricamente para as moléculas polares de água.
IV. Na água, as moléculas anfipáticas formam grupamentos com as regiões polares na superfície e as regiões não polares no interior do grupamento.
V. O peso molecular de uma molécula é a soma dos pesos atômicos de todos os seus átomos. Um mol de qualquer substância é o seu peso molecular em gramas e contém 6×10^{23} moléculas.
VI. As substâncias que liberam um íon hidrogênio em solução são denominadas ácidos. As que aceitam um íon hidrogênio são bases.
   a. A acidez de uma solução é determinada pela sua concentração de íons hidrogênio livres; quanto maior a concentração de íons hidrogênio, maior a acidez.
   b. O pH de uma solução é o logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio. À medida que aumenta a acidez de uma solução, o pH diminui. As soluções ácidas possuem um pH inferior a 7,0, enquanto as soluções alcalinas têm um pH acima de 7,0.

Classes de moléculas orgânicas

I. Os carboidratos são compostos de átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio.
   a. A presença de grupos hidroxila polares torna os carboidratos solúveis em água.

b. O monossacarídio mais abundante no corpo é a glicose ($C_6 H_{12}O_6$), que é armazenada nas células sob a forma do polissacarídio glicogênio.

II. Os lipídios apresentam, em sua maioria, muito menos grupos polares e ionizados do que os carboidratos, uma característica que os torna quase ou totalmente insolúveis em água.
   a. Os triglicerídios (gorduras) são formados quando ocorre ligação de ácidos graxos a cada um dos três grupos hidroxila do glicerol.
   b. Os fosfolipídios contêm dois ácidos graxos ligados a dois dos grupos hidroxila no glicerol, enquanto o terceiro grupo hidroxila está ligado ao fosfato, que, por sua vez, está ligado um pequeno composto polar ou com carga elétrica. Os grupos polares e ionizados em uma das extremidades dos fosfolipídios tornam essas moléculas anfipáticas.
   c. Os esteroides são compostos de quatro anéis interconectados, contendo frequentemente alguns grupos hidroxila e outros grupos.
   d. Um ácido graxo (ácido araquidônico) pode ser convertido em uma classe de substâncias de sinalização, denominadas eicosanoides.

III. As proteínas, que são macromoléculas compostas principalmente de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, são polímeros de 20 aminoácidos diferentes.
   a. Os aminoácidos possuem um grupo amino ($—NH_2$) e um grupo carboxila (—COOH) ligados a seu átomo de carbono terminal.
   b. Os aminoácidos estão ligados entre si por ligações peptídicas entre o grupo carboxila de um aminoácido e o grupo amino do aminoácido seguinte.
   c. A estrutura primária de uma cadeia polipeptídica é determinada (1) pelo número de aminoácidos na sequência e (2) pelo tipo de aminoácido em cada posição.
   d. As ligações de hidrogênio entre ligações peptídicas ao longo de um polipeptídio forçam grande parte da cadeia a assumir a forma de uma hélice alfa ou lâmina beta pregueada (estrutura secundária).
   e. As ligações de dissulfeto covalentes podem ser formadas entre os grupos sulfidrila das cadeias laterais de cisteína para manter regiões de uma cadeia polipeptídica próximas entre si; juntamente com pontes de hidrogênio, ligações iônicas, interações hidrofóbicas e forças de van der Waals, isso cria a conformação final da proteína (estrutura terciária).
   f. As proteínas multiméricas possuem múltiplas cadeias polipeptídicas (estrutura quaternária).

IV. Os ácidos nucleicos são responsáveis pelo armazenamento, pela expressão e pela transmissão da informação genética.
   a. O ácido desoxirribonucleico (DNA) armazena a informação genética.
   b. O ácido ribonucleico (RNA) está envolvido na decodificação da informação do DNA em instruções para ligar aminoácidos entre si na formação de proteínas.
   c. Ambos os tipos de ácidos nucleicos são polímeros de nucleotídios, contendo, cada um deles, um grupo fosfato, um açúcar e uma base de átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio.
   d. O DNA contém o açúcar desoxirribose e consiste em duas cadeias de nucleotídios enroladas uma ao redor da outra em uma dupla-hélice. As cadeias são mantidas unidas entre si por pontes de hidrogênio entre as bases purínicas e pirimidínicas nas duas cadeias.
   e. O emparelhamento de bases no DNA ocorre sempre entre a guanina e a citosina e entre a adenina e a timina.
   f. O RNA consiste em uma cadeia única de nucleotídios, contendo o açúcar ribose e três das quatro bases encontradas no DNA. A quarta base no RNA é a pirimidina uracila, em lugar da timina. A uracila emparelha-se com a adenina.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a carga elétrica, a massa e a localização das três principais partículas subatômicas em um átomo.
2. Quais são os quatro tipos de átomos mais abundantes no corpo?
3. Descreva as características que distinguem as três classes de elementos químicos essenciais encontrados no corpo.
4. Quantas ligações covalentes podem ser formadas por átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio?
5. Qual a propriedade das moléculas que possibilita a elas a mudança de sua forma tridimensional?
6. Defina *íon* e *ligação iônica.*
7. Desenhe as estruturas de um grupo carboxila ionizado e de um grupo amino ionizado.
8. Defina *radical livre*.
9. Descreva as características polares de uma molécula de água.
10. O que determina a solubilidade ou a falta de solubilidade de uma molécula em água?
11. Descreva a organização das moléculas anfipáticas na água.
12. Qual é a concentração molar de 80 g de glicose dissolvidos em água suficiente para obter 2 ℓ de solução?
13. O que distingue um ácido fraco de um ácido forte?
14. Que efeito tem o aumento do pH de uma solução sobre a ionização de um grupo carboxila? E de um grupo amino?
15. Cite as quatro classes de moléculas orgânicas no corpo.
16. Descreva as três subclasses de moléculas de carboidratos.
17. Que propriedades são características dos lipídios?
18. Descreva as subclasses de lipídios.
19. Descreva as ligações entre aminoácidos que formam cadeias polipeptídicas.
20. O que distingue os termos *polipeptídio* e *proteína*?

21. Quais são os dois fatores que determinam a estrutura primária de uma cadeia polipeptídica?
22. Descreva os tipos de interações que determinam a conformação de uma cadeia polipeptídica.
23. Descreva a estrutura do DNA e do RNA.
24. Descreva as características do pareamento de bases entre bases de nucleotídios.

TERMOS-CHAVE

2.1 Átomos

Ânions
Átomos
Cátions
Elementos minerais
Elemento químico
Eletrólitos
Elétrons
Íon
Isótopos
Massa atômica
Massa atômica em grama
Núcleo atômico
Número atômico
Nêutrons
Oligoelementos
Prótons
Radioisótopos

2.2 Moléculas

Eletronegatividade
Grupo amino
Grupo carboxila
Grupo hidroxila
Ligação covalente
Ligação iônica
Ligações covalentes não polares
Ligações covalentes polares
Molécula
Moléculas não polares
Moléculas polares
Ponte de hidrogênio
Radical livre

2.3 Soluções

Ácidos
Ácidos fortes
Ácidos fracos
Acidez
Anfipática
Base
Concentração
Desidratação
Hidrólise
Hidrofílico
Hidrofóbico
Mol
Peso molecular
pH

Solução
Soluções alcalinas
Soluções ácidas
Solutos
Solvente

2.4 Classes de moléculas orgânicas

Ácido desoxirribonucleico (DNA)
Ácido graxo
Ácido graxo monoinsaturado
Ácido graxo poli insaturado
Ácido graxo saturado
Ácido ribonucleico (RNA)
Ácidos graxos insaturados
Ácidos graxos trans
Ácidos nucleicos
Adenina
Aminoácidos
Cadeia lateral de aminoácido
Carboidratos
Citosina
Conformação
Desoxirribose
Dissacarídios
Esteroides
Estrutura primária
Estrutura quaternária
Estrutura secundária
Estrutura terciária
Fosfolipídios
Glicerol
Glicogênio
Glicoproteínas
Glicose
Guanina
Hélice alfa
Hexoses
Lâmina beta pregueada
Ligação peptídica
Lipídios
Macromoléculas
Monossacarídios
Mutação
Nucleotídio
Pentoses
Pirimidínica
Polímeros
Polipeptídio
Polissacarídios
Proteína
Purínica
Ribose
Sacarose
Timina
Triglicerídio
Uracila

TERMOS CLÍNICOS

2.1 Átomos

PET (tomografia por emissão de pósitrons)

2.4 Classes de moléculas orgânicas

Doença falciforme

CAPÍTULO 2

Estudo de caso clínico

Homem jovem com dor abdominal severa durante a escalada de uma montanha



Um homem afro-americano atlético de 21 anos de idade, em boa saúde, passou parte do verão viajando com amigos no oeste dos EUA, antes de concluir o seu último ano de faculdade. Mesmo não sendo um alpinista experiente, juntou-se aos amigos em uma escalada guiada por profissional no Monte Rainier, em Washington. Apesar de seu condicionamento geral, os rigores da ascensão foram muito maiores do que ele esperava, e constatou que estava tendo dificuldade em respirar. A uma altitude de cerca de 1.800 m, começou a sentir pontadas de dor no lado esquerdo da parte superior do abdome. Quando alcançou 2.700 metros, a dor piorou a ponto que ele teve que interromper a subida e descer a montanha. Entretanto, a dor não desapareceu e, na verdade, tornou-se mais intensa nos dias que sucederam a escalada. Nesse momento, procurou um serviço de emergência local, onde foi submetido a diversos exames, que revelaram um distúrbio em seus eritrócitos, devido a uma forma anormal da proteína hemoglobina.

Lembre-se de que a hemoglobina é uma proteína com estrutura quaternária, como mostra a Figura 2.19. Cada subunidade na hemoglobina está ligada de modo não covalente às outras subunidades pelas forças descritas na Figura 2.18. A estrutura tridimensional (terciária) de cada subunidade alinha espacialmente cada um dos aminoácidos, de tal modo que as forças de ligação são exercidas entre grupos laterais de aminoácidos específicos. Por conseguinte, qualquer fator que rompa a estrutura terciária da hemoglobina também irá romper o modo pelo qual as subunidades estão ligadas entre si. O paciente descrito aqui apresenta uma condição denominada ***traço falciforme*** (TF). Esses indivíduos são portadores do gene que causa a doença falciforme (DF), também denominada anemia falciforme. Os indivíduos com TF apresentam um gene normal herdado de um dos genitores e um gene com mutação herdado do outro genitor.

Reflita e revise 1

- Que nível ou níveis da estrutura de uma proteína podem ser alterados por uma mutação em um gene?

O gene TF/DF é prevalente em várias regiões do mundo, particularmente na África Subsaariana. Na DF, uma mutação no gene das subunidades beta da hemoglobina resulta na substituição de um único resíduo de ácido glutâmico por um resíduo de valina, resultando em uma alteração na estrutura primária da proteína. O ácido glutâmico possui um grupo lateral polar com carga elétrica, enquanto a valina apresenta um grupo lateral não polar. Por conseguinte, na hemoglobina que contém a mutação, um tipo de força de ligação intermolecular é substituído por outro totalmente diferente, o que pode levar à ligação anormal das subunidades de hemoglobina entre si. Com efeito, as interações hidrofóbicas criadas pelos grupos laterais da valina fazem com que múltiplas moléculas de hemoglobina se liguem entre si, com consequente formação de grandes estruturas semelhantes a polímeros, que precipitam da solução dentro do citoplasma do eritrócito, resultando em deformação de toda a célula (**Figura 2.24**). Isso ocorre de modo mais notável quando a quantidade de oxigênio no eritrócito encontra-se diminuída. Essa situação pode ocorrer em grandes altitudes, onde a pressão atmosférica é baixa, e, consequentemente, a quantidade de oxigênio que se difunde para a circulação pulmonar também é baixa. (A relação entre altitude, oxigênio e pressão atmosférica será discutida no Capítulo 13.)

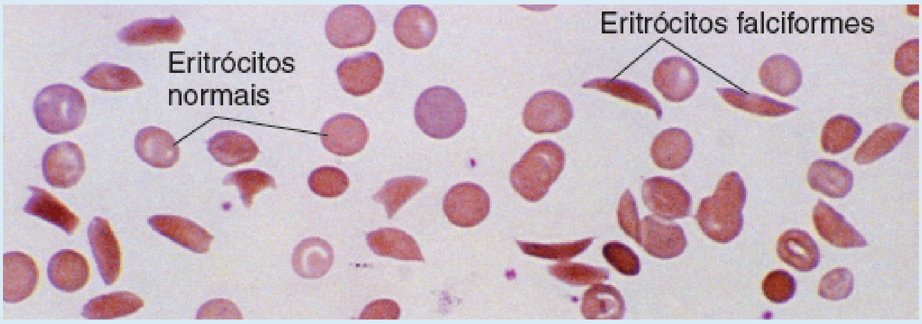


Figura 2.24 Micrografia óptica de amostra de sangue de um indivíduo com doença falciforme.

Quando os eritrócitos tornam-se deformados ao assumir a forma em foice característica dessa doença, eles são removidos da circulação pelo baço, um órgão localizado no quadrante esquerdo superior do abdome, que desempenha uma importante função na eliminação dos eritrócitos mortos ou danificados da circulação. Todavia, no caso de um aumento súbito e acentuado no número de células falciformes, o baço pode ficar excessivamente repleto de células danificadas, com aumento doloroso do órgão. Além disso, algumas das células falciformes podem bloquear alguns dos pequenos vasos sanguíneos no baço, o que também provoca dor e lesão do órgão. Esse processo pode começar rapidamente, mas também pode continuar por vários dias, o que explica por que a dor do nosso indivíduo só se tornou muito intensa depois de 1 ou 2 dias de escalada.

Por que nosso indivíduo iria tentar escalar uma montanha até grandes altitudes, sabendo que a quantidade disponível de oxigênio no ar encontra-se diminuída nessas altitudes? Lembre-se de que dissemos que esse homem tinha *traço* falciforme, e não a doença falciforme. Os indivíduos com traço falciforme produzem uma quantidade de hemoglobina normal suficiente para permanecer assintomáticos durante toda a sua vida e podem nunca saber que são portadores de um gene que sofreu mutação. Todavia, quando submetidos aos limites de privação de oxigênio por grandes altitudes e pela realização de exercícios físicos, como ocorreu com nosso paciente, o resultado consiste no afoiçamento de alguns dos eritrócitos. Uma vez confirmada a condição desse homem jovem, ele recebeu analgésicos e foi aconselhado a repousar por 2 a 3 semanas até o baço retornar a seu tamanho normal. O baço do paciente foi cuidadosamente monitorado durante esse período, e houve recuperação completa. Nosso indivíduo teve sorte, visto que numerosas mortes em consequência de TF não reconhecido já ocorreram no mundo inteiro, causadas por situações semelhantes àquela descrita aqui. Trata-se de um notável exemplo de como a configuração global e a função de uma proteína dependem de sua estrutura primária, e de como as interações de polipeptídios dependem criticamente das forças de ligação descritas neste capítulo.

Termo clínico: traço falciforme

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Uma molécula que perde um elétron para um radical livre
   a. Torna-se mais estável.
   b. Torna-se eletricamente neutra.
   c. Torna-se menos reativa.
   d. É permanentemente destruída.
   e. Torna-se ela própria um radical livre.
2. Entre as forças de ligação existentes entre átomos e moléculas, quais são as mais fortes?
   a. Pontes de hidrogênio
   b. Ligações entre grupos ionizados de cargas elétricas opostas
   c. Ligações entre grupos não polares adjacentes
   d. Ligações covalentes
   e. Ligações entre grupos polares
3. O processo de formação de unidades maiores a partir de monômeros de moléculas orgânicas
   a. Exige a hidrólise.
   b. Resulta na produção de moléculas de água.
   c. É irreversível.
   d. Só ocorre com carboidratos.
   e. Resulta na produção de ATP.
4. Qual dos seguintes componentes não é encontrado no DNA?
   a. Adenina
   b. Uracila
   c. Citosina
   d. Desoxirribose
   e. Tanto b quanto d
5. Qual das seguintes afirmativas é incorreta sobre as ligações de dissulfeto?
   a. São formadas entre dois aminoácidos cisteína.
   b. Não são covalentes.
   c. Contribuem para a estrutura terciária de algumas proteínas.
   d. Contribuem para a estrutura quaternária de algumas proteínas.
   e. Envolvem a perda de dois átomos de hidrogênio.

6. Combine os seguintes compostos com as opções
   (a) monossacarídio, (b) dissacarídio ou (c) polissacarídio:
   Sacarose
   Glicose
   Glicogênio
   Frutose
   Amido
7. Qual/quais das seguintes reações envolve/envolvem a hidrólise?
   a. Formação de triglicerídios
   b. Formação de proteínas
   c. Degradação de proteínas
   d. Formação de polissacarídios
   e. a, b e d
8. Uma solução com pH superior a 7,0 é uma solução (*ácida/alcalina*) e apresenta uma concentração de H^+ que é (*superior/inferior*) a 10^{-7} M.
9. Moléculas contendo regiões tanto polares quanto não polares são conhecidas como moléculas __________.
10. As mutações surgem de alterações na estrutura ___________ de uma proteína.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Qual é a molaridade de uma solução com 100 g de frutose dissolvidos em 0,7 ℓ de água? *Dica:* ver a Figura 2.10 para a estrutura química da frutose.
2. O pH do líquido no estômago humano depois de uma refeição geralmente situa-se em torno de 1,5. Qual é a concentração de íons hidrogênio desse líquido? *Dica:* ver a Seção 2.3 e lembrar que o pH é logarítmico.
3. O potássio tem número atômico de 19 e massa atômica de 39 (ignorar a possibilidade de isótopos nessa questão). Quantos nêutrons e elétrons estão presentes no potássio em suas formas não ionizada (K) e ionizada (K^+)? *Dica:* ver Seção 2.1 e Quadro 2.2.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas Estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. As proteínas desempenham funções importantes em muitos processos fisiológicos. Utilizando as Figuras 2.17 a 2.19 como guia, explique como a estrutura das proteínas é um exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual *os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física*.

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 2.5 A presença de pontes de hidrogênio ajuda a estabilizar água em seu estado líquido, de modo que menor quantidade de água irá escapar para a fase gasosa.

Figura 2.10 A reação inversa da desidratação é denominada hidrólise, que deriva das palavras gregas para "água" e "separação". Na hidrólise, uma molécula de água é acrescentada a uma molécula complexa, que é decomposta em duas moléculas menores.

Figura 2.11 A glicose é transferida do sangue para as células hepáticas, que têm a capacidade de polimerizar a glicose em glicogênio. Em outros momentos, o glicogênio hepático pode ser decomposto em numerosas moléculas de glicose, que são liberadas de volta ao sangue e a partir do qual são transportadas para todas as células. A degradação da glicose dentro das células fornece a energia necessária para a maioria das atividades celulares. Por conseguinte, o armazenamento da glicose na forma de glicogênio constitui uma maneira eficiente de armazenamento da energia, que pode ser aproveitada quando houver aumento nas necessidades energéticas do corpo. Muitas moléculas de glicose podem ser armazenadas em uma única molécula de glicogênio.

Figura 2.12 A parte do fosfolipídio contendo os grupos de fosfato e nitrogênio com cargas elétricas estaria voltada para a água, enquanto as duas caudas de ácidos graxos iriam excluir a água.

Figura 2.16 Um polipeptídio refere-se a uma unidade estrutural de dois ou mais aminoácidos unidos entre si por ligações peptídicas e não tem nenhuma relação com a função. Uma proteína é uma molécula funcional formada pelo dobramento de um polipeptídio em uma forma característica ou conformação.

Figura 2.23 Como a adenina e a timina são unidas por duas pontes de hidrogênio, enquanto a guanina e a citosina são unidas entre si por três pontes de hidrogênio, as ligações A—T seriam mais facilmente rompidas pelo calor. Consulte o Capítulo 19 para estudos de casos clínicos completos e integrados.

CAPÍTULO

3 Estrutura Celular, Proteínas e Vias Metabólicas

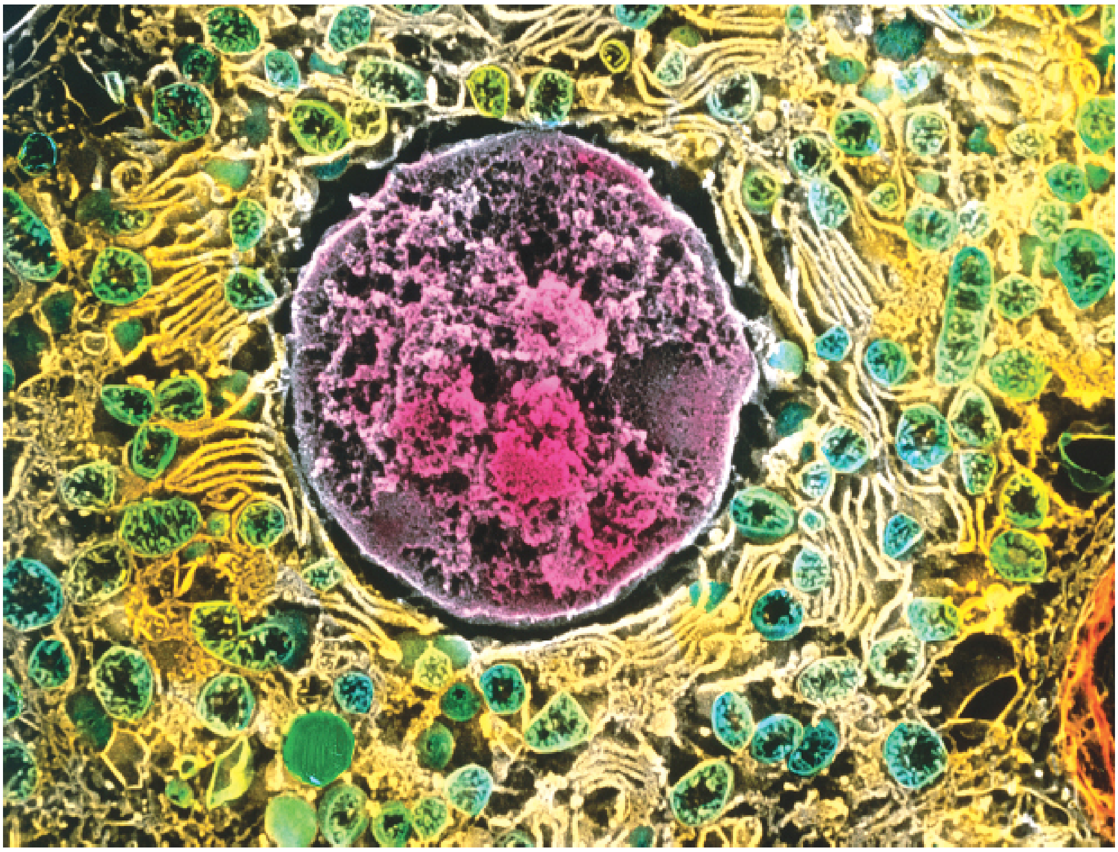


Imagem de microscopia eletrônica de um hepatócito realçada com cor.

As células são as unidades estruturais e funcionais de todos os organismos vivos e compõem os tecidos e órgãos que os fisiologistas estudam. O corpo humano é composto por trilhões de células com estruturas e funções altamente especializadas, mas você aprendeu no Capítulo 1 que a maioria das células pode ser incluída em uma das quatro principais categorias funcionais e morfológicas: células musculares, conjuntivas, nervosas e epiteliais. Neste capítulo, vamos descrever brevemente as estruturas comuns para a maioria das células do corpo independente da categoria à qual elas pertencem.

Após aprender as estruturas básicas que compõem as células, devotaremos agora nossa atenção em como as proteínas celulares são sintetizadas, secretadas e degradadas e como as proteínas participam nas reações químicas necessárias para a sobrevivência da célula. As proteínas estão associadas a praticamente todas as funções que as células vivas executam. Como descrito no Capítulo 2, as proteínas têm formato ou conformação únicos que são estabelecidos por suas estruturas primárias, secundárias, terciárias e – em alguns casos – quaternárias. Esta conformação permite que elas se liguem a moléculas específicas em partes de suas superfícies conhecidas como locais de ligação. Este capítulo inclui uma discussão das propriedades dos locais de ligação de proteína que se aplicam a todas as proteínas, assim como uma descrição de como estas propriedades estão envolvidas em uma classe especial de funções de proteína – a capacidade de aceleração de reações químicas específicas pelas enzimas. Aplicamos esta informação a uma descrição da imensa quantidade de reações bioquímicas envolvidas no metabolismo e no equilíbrio energético celulares.

Enquanto lê este capítulo, pense sobre onde se aplicam os seguintes princípios gerais da fisiologia. O princípio geral de que a estrutura é um determinante da – e coevoluiu com – função foi descrito em nível molecular no Capítulo 2; na Seção A deste capítulo, você verá como este princípio é importante no nível celular e nas Seções C e D, no nível de proteína. Também nas Seções C e D, você verá como o princípio geral de que processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física se aplica à função da proteína. O princípio geral que a homeostasia é essencial para saúde e sobrevivência será explorado nas Seções D e E. Finalmente, o princípio geral de que os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de matéria e energia será explorado na Seção E. ■

Seção A ■ Estrutura Celular

3.1 Observações microscópicas das células

O menor objeto que pode ser observado à microscopia depende do comprimento de onda da radiação usada para iluminar o espécime – quanto menor o comprimento de onda, menor o objeto que pode ser observado. Enquanto um microscópio óptico permite a visualização de objetos com até 0,2 μm de diâmetro, um microscópio eletrônico, que usa feixes de elétrons em vez de raios luminosos, permite a visualização de estruturas de até 0,002 μm. Os tamanhos típicos de células e componentes celulares estão ilustrados na **Figura 3.1.**

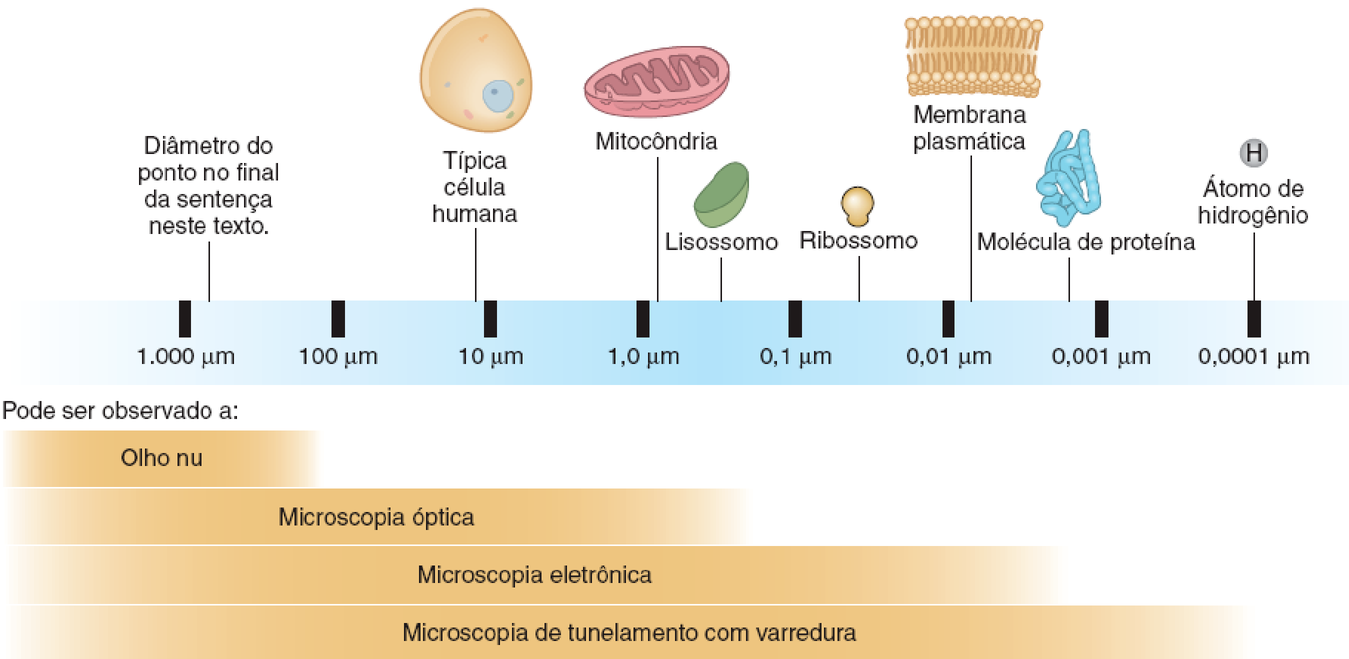


Figura 3.1 Tamanhos típicos de estruturas celulares, plotadas em uma escala logarítmica.

Embora as células vivas possam ser observadas com um microscópio óptico, isto não é possível com um microscópio eletrônico. Para formar uma imagem com um feixe de elétrons, a maioria dos elétrons precisa atravessar a amostra, como a luz atravessa uma amostra em um microscópio óptico. Entretanto, os elétrons conseguem penetrar apenas uma curta distância através

da matéria, portanto, a amostra observada precisa ser muito fina. Os cortes das células a serem observadas com um microscópio eletrônico têm de ser da ordem de 0,1 μm de espessura, que é cerca de um centésimo da espessura de uma célula típica.

Visto que as micrografias eletrônicas, como a observada na **Figura 3.2**, são imagens de cortes muito finos de uma célula, elas podem ser mal interpretadas em alguns casos. Estruturas que aparecem como objetos separados na micrografia eletrônica podem, na verdade, ser estruturas contínuas conectadas por uma região que fica fora do plano do corte. Como uma analogia, um corte fino de uma bola de fios apareceria como uma coleção de fios separados e pontos desconectados mesmo que o pedaço de fio fosse originalmente contínuo.

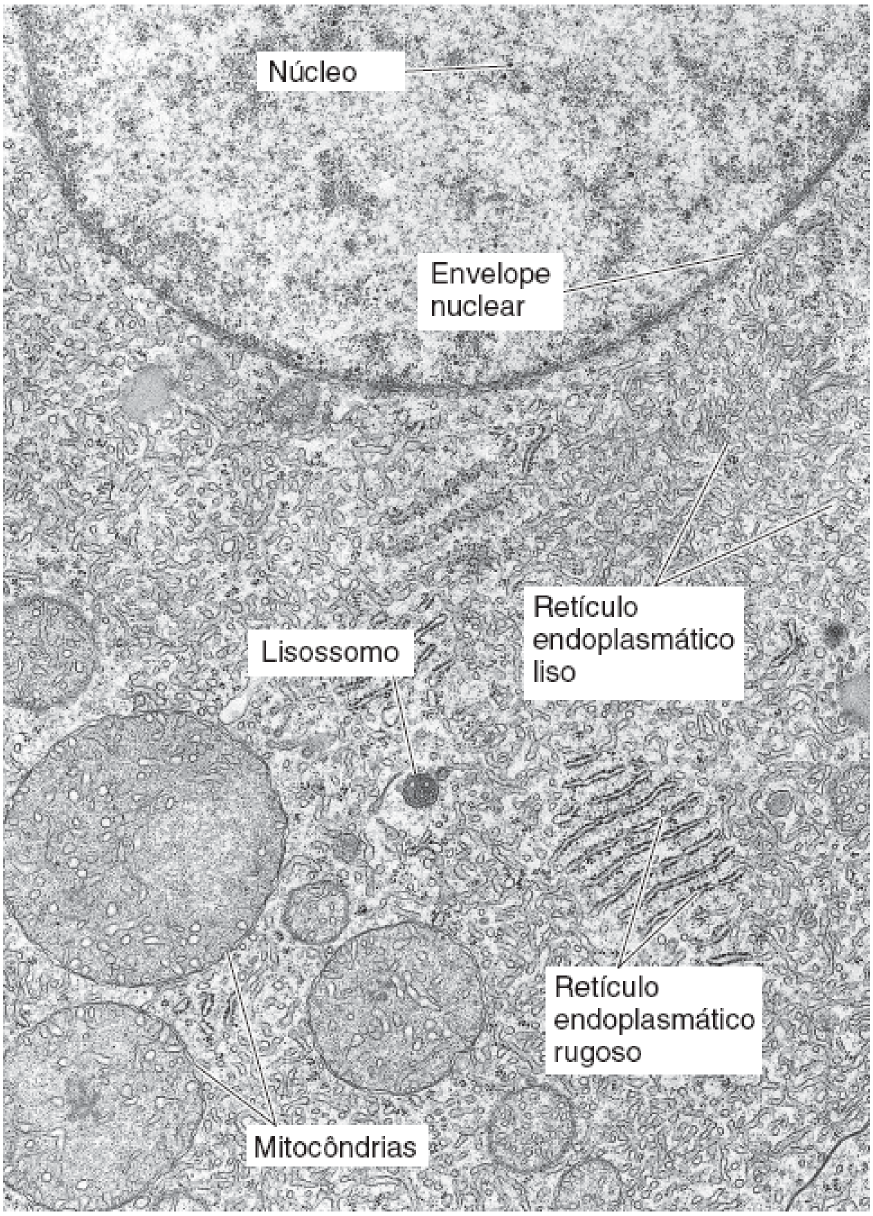


Figura 3.2 Micrografia eletrônica de um corte fino através de uma parte de célula suprarrenal humana, mostrando o aspecto de organelas intracelulares.

Duas classes de células, **células eucarióticas** e **células procarióticas**, podem ser diferenciadas por sua estrutura. As células do corpo humano, assim como as de outros animais e plantas multicelulares, são eucarióticas (núcleo verdadeiro). Estas células têm uma membrana nuclear circundando o núcleo celular e também têm outras numerosas estruturas envoltas por membrana. As células procarióticas, como as bactérias, não têm estas estruturas membranosas. Este capítulo descreve apenas a estrutura das células eucarióticas.

Compare uma micrografia eletrônica de um corte através de uma célula (ver Figura 3.2) com uma ilustração diagramática de uma típica célula humana (**Figura 3.3**). O que é imediatamente óbvio de ambas as imagens é a extensiva estrutura dentro da célula. As células são circundadas por uma barreira limitante, a **membrana plasmática** (também chamada de membrana celular), que reveste a superfície da célula. O interior da célula é dividido em numerosos compartimentos circundados por membranas. Estes compartimentos ligados à membrana, junto com algumas partículas e filamentos, são conhecidos como **organelas celulares**.Cada organela celular executa funções específicas que contribuem para a sobrevivência da célula.

O interior de uma célula é divido em duas regiões: (1) o **núcleo**, uma estrutura esférica ou oval, em geral próximo do centro da célula e (2) o **citoplasma**, a região fora do núcleo (**Figura 3.4**). O citoplasma contém organelas celulares e líquido que

circunda estas organelas, conhecido como **citosol**. Como descrito no Capítulo 1, o termo **líquido intracelular** refere-se a *todo* líquido dentro de uma célula – em outras palavras, o citosol e o líquido dentro de todas as organelas, incluindo o núcleo. A composição química dos líquidos nas organelas celulares pode ser diferente daquela do citosol. O citosol é, sem dúvida, o maior compartimento de líquido intracelular.

3.2 Membranas

As membranas formam um elemento estrutural importante nas células. Embora as membranas executem várias funções importantes na fisiologia (**Quadro 3.1**), sua função mais universal é agir como uma barreira seletiva para a passagem de moléculas, permitindo que algumas moléculas atravessem enquanto exclui outras. A membrana plasmática regula a passagem de substâncias para dentro e para fora da célula, enquanto as membranas que circundam as organelas celulares permitem o movimento seletivo de substâncias entre as organelas e o citosol. Uma das vantagens de restringir os movimentos das moléculas através das membranas é confinar os produtos de reações química a organelas celulares específicas. O obstáculo que uma membrana oferece à passagem de substâncias pode ser alterado para permitir o maior ou menor fluxo de moléculas ou íons pela membrana em resposta a vários sinais.

Além de agir como uma barreira seletiva, a membrana plasmática tem uma função importante em detectar sinais químicos de outras células e fixar as células às células adjacentes e à matriz extracelular de proteínas do tecido conjuntivo.

Estrutura da membrana

A estrutura das membranas determina sua função, apenas uma das muitas ilustrações celulares do princípio geral de fisiologia de que a estrutura é um determinante da – e coevoluiu com – função. Por exemplo, todas as membranas são compostas por uma camada dupla de moléculas de lipídios contendo proteínas integradas (**Figura 3.5**). Os principais lipídios de membranas são os **fosfolipídios**. Uma extremidade de um fosfolipídio tem uma região com carga elétrica ou região polar enquanto o restante da molécula, composto de duas longas cadeias de ácido graxo, é apolar; portanto, os fosfolipídios são anfipáticos (ver Capítulo 2). Os fosfolipídios nas membranas plasmáticas são organizados em uma bicamada com as cadeias apolares de ácidos graxos no meio. As regiões polares dos fosfolipídios são orientadas para as superfícies da membrana como resultado de sua atração pelas moléculas polares de água no líquido extracelular e no citosol. A bicamada lipídica é responsável por uma das funções fundamentais das membranas plasmáticas, que é agir como uma barreira ao movimento de moléculas polares para dentro e para fora das células.

Com algumas exceções, as ligações químicas não conectam os fosfolipídios entre si ou às proteínas da membrana. Portanto, cada molécula é livre para se mover independentemente das outras. Esta característica resulta em considerável movimento lateral aleatório dos lipídios e proteínas de membrana em paralelo às superfícies da bicamada. Além disso, as longas cadeias de ácidos graxos podem dobrar e oscilar para frente e para trás. Como consequência, a bicamada lipídica tem as características de um líquido, muito parecido como uma camada fina de óleo em uma superfície de água, e isto torna a membrana bem flexível. Esta flexibilidade, com o fato de que as células são preenchidas com líquido, permite que as células sofram mudanças moderadas no formato sem romper sua integridade estrutural. Como um pedaço de tecido, uma membrana pode ser curvada e dobrada, mas não pode ser muito esticada sem rasgar. Como você aprenderá no Capítulo 4, estas características estruturais das membranas permitem que as células sofram importantes processos fisiológicos como exocitose e endocitose e suportem mudanças sutis no volume por causa de desequilíbrios osmóticos.

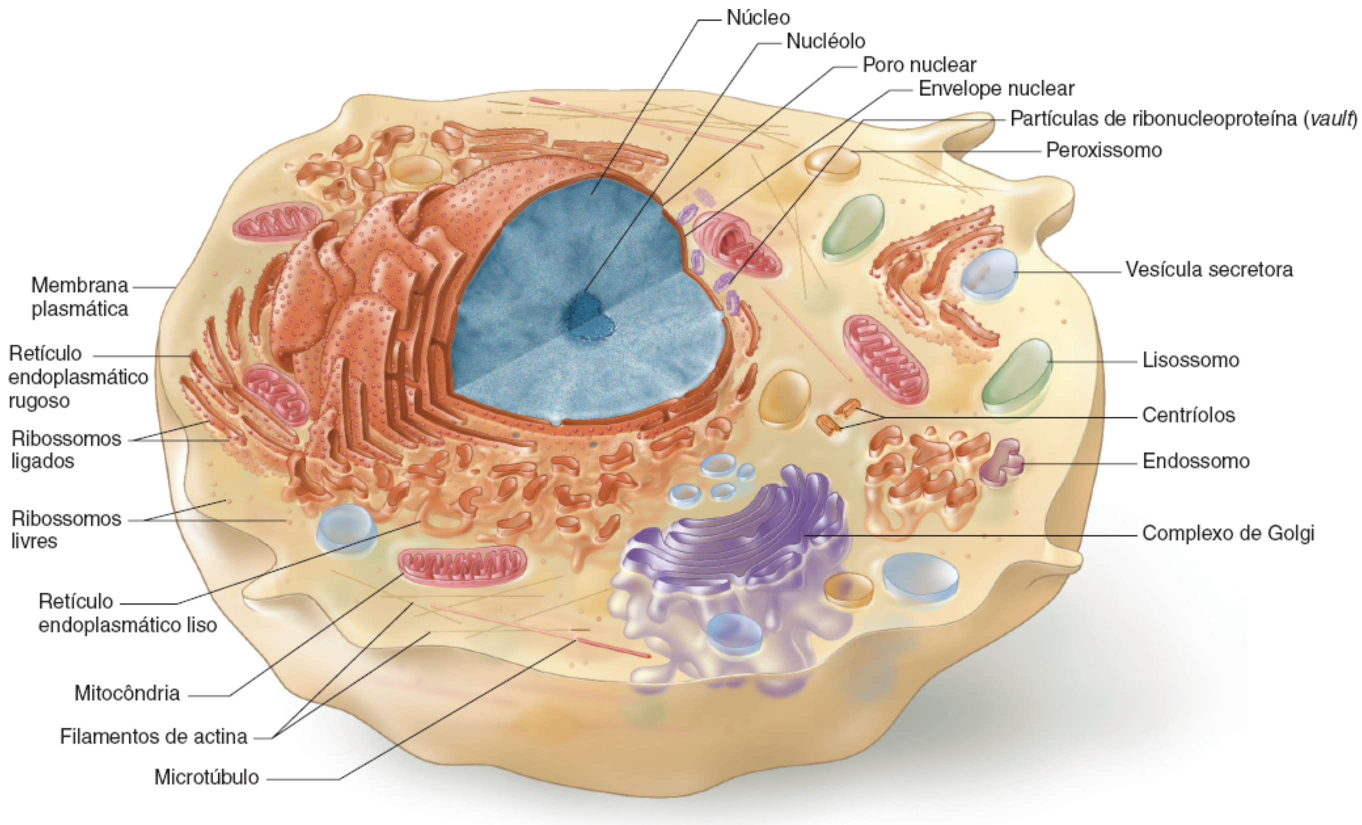


Figura 3.3 Estruturas encontradas na maioria das células humanas. Nem todas as estruturas estão na escala.

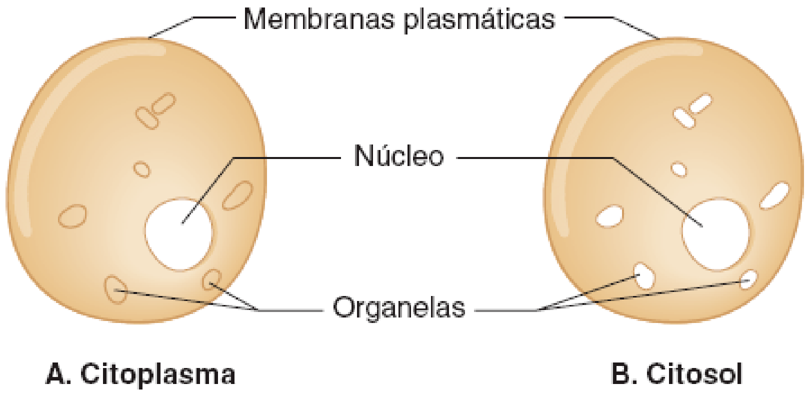


Figura 3.4 Comparação do citoplasma e citosol. **A.** Citoplasma (área sombreada) é a região da célula fora do núcleo. **B.** Citosol (área sombreada) é a parte líquida do citoplasma fora das organelas celulares.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Quais compartimentos constituem o líquido intracelular inteiro?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 3.1	Funções das membranas plasmáticas.
Regular a passagem de substâncias para dentro e para fora das células e entre as organelas celulares e o citosol	
Detectar mensageiros químicos que chegam à superfície celular	
Conectar células adjacentes por meio de junções membranosas	
Ancorar as células à matriz extracelular	

A membrana plasmática também tem colesterol, enquanto as membranas intracelulares têm muito pouco. O colesterol é discretamente anfipático por causa de um único grupo polar hidroxila (ver Figura 2.13) preso a sua estrutura em anel apolar, relativamente rígido. Como os fosfolipídios, portanto, o colesterol está inserido na bicamada lipídica com sua região polar na superfície da bicamada e seus anéis apolares no interior associados às cadeias de ácidos graxos. O grupo polar hidroxila forma

pontes de hidrogênio com as regiões polares dos fosfolipídios. A íntima associação dos anéis apolares do colesterol com as caudas de ácido graxo dos fosfolipídios tende a limitar o acondicionamento ordenado dos ácidos graxos na membrana. Uma organização muito mais ordenada, firmemente acondicionada dos ácidos graxos tende a reduzir a fluidez da membrana. Assim, o colesterol e os fosfolipídios têm uma função coordenada na manutenção da fluidez de membrana intermediária. Em altas temperaturas, o colesterol reduz a fluidez da membrana, possivelmente ao limitar o movimento lateral dos fosfolipídios. Em baixas temperaturas, o colesterol minimiza a redução na fluidez que poderia ocorrer de outra forma. Este último efeito, mais provavelmente, é devido à reduzida capacidade das cadeias de ácido graxo em formar estruturas ordenadas, firmemente acondicionadas. O colesterol também pode se associar com algumas classes de fosfolipídios e proteínas de membrana plasmática, formando grupos organizados que trabalham juntos para pegar pequenas partes da membrana plasmática para formar vesículas que liberam seu conteúdo para várias organelas intracelulares, como descrito no Capítulo 4.

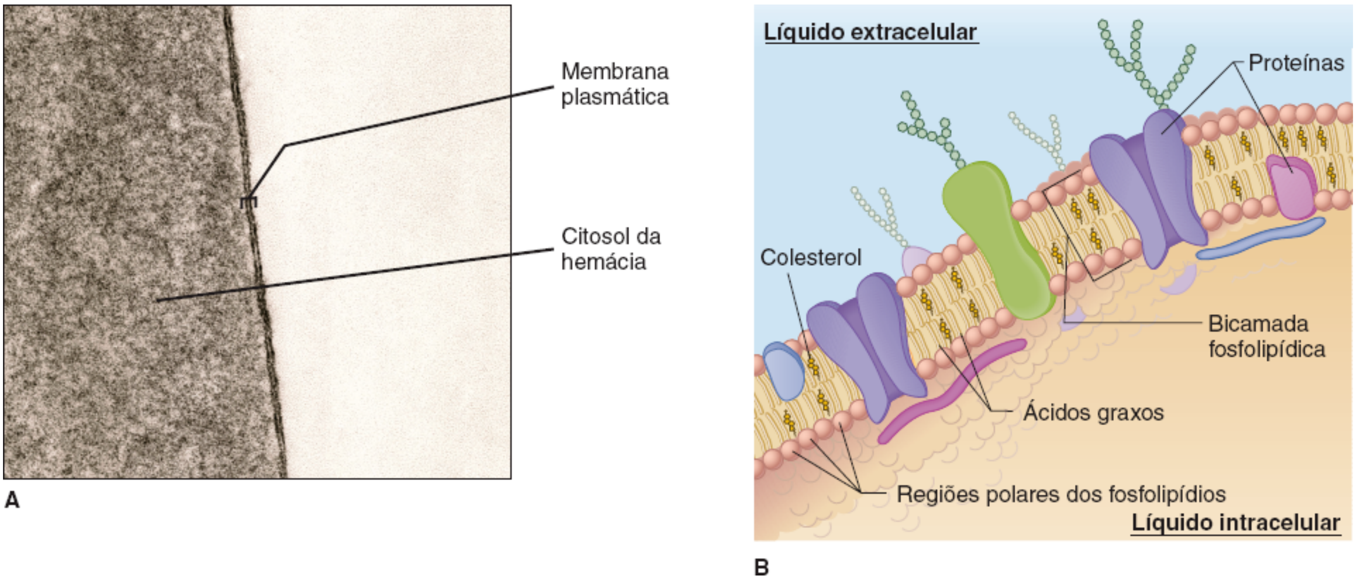


Figura 3.5 A. Micrografia eletrônica de uma membrana plasmática de uma hemácia humana. As membranas plasmáticas têm 6 a 10 nm de espessura, são finas demais para serem visualizadas sem microscópio eletrônico. Em uma micrografia eletrônica, uma membrana aparece como duas linhas escuras separadas por um espaço claro. As linhas escuras correspondem às regiões polares das proteínas e dos lipídios, enquanto o espaço claro corresponde às regiões apolares destas moléculas. **B.** Organização esquemática das proteínas, fosfolipídios e colesterol em uma membrana. Algumas proteínas têm moléculas de carboidrato ligadas a sua superfície extracelular.

Existem duas classes de proteínas de membrana: integrais e periféricas. As **proteínas integrais de membrana** estão intimamente associadas aos lipídios de membrana e não podem ser extraídas da membrana sem romper a bicamada lipídica. Como os fosfolipídios, as proteínas integrais são anfipáticas, com cadeias de aminoácidos laterais polares em uma região da molécula e cadeias laterais apolares agrupadas em uma região separada. Como são anfipáticas, as proteínas integrais são organizadas na membrana com a mesma orientação que os lipídios anfipáticos – as regiões polares estão nas superfícies associadas às moléculas polares de água, e as regiões apolares estão no interior associadas às cadeias apolares de ácidos graxos (**Figura 3.6**). Assim como os lipídios de membrana, muitas das proteínas integrais podem se mover lateralmente no plano da membrana, mas as outras são imobilizadas porque estão ligadas a uma rede de proteínas periféricas localizadas principalmente na superfície citosólica da membrana.

A maioria das proteínas integrais atravessa a membrana inteira e são chamadas de **proteínas transmembrana**. As cadeias de polipeptídios de muitas destas proteínas transmembrana atravessam a bicamada lipídica várias vezes (**Figura 3.7**). Estas proteínas têm regiões polares conectadas por segmentos apolares que se associam com regiões apolares dos lipídios no interior da membrana. As regiões polares das proteínas transmembrana podem se estender para bem longe das superfícies da bicamada lipídica. Algumas proteínas transmembrana formam canais através dos quais os íons ou a água atravessam a membrana, enquanto outras estão associadas a transmissão dos sinais químicos pela membrana ou ao ancoramento dos filamentos de proteína extracelular e intracelular na membrana plasmática.

As **proteínas periféricas de membrana** não são anfipáticas e não se associam com as regiões apolares dos lipídios no interior da membrana. Elas estão localizadas na superfície da membrana onde estão ligadas a regiões polares das proteínas integrais de membrana (ver Figura 3.6) e também em alguns casos às regiões polares carregadas dos fosfolipídios de membrana. A maioria proteínas periféricas está na superfície citosólica da membrana plasmática, onde pode executar um dos muitos tipos diferentes de ações. Por exemplo, algumas proteínas periféricas são enzimas que medeiam o metabolismo de componentes da membrana; outras estão envolvidas no transporte local de pequenas moléculas ao longo da membrana ou entre a membrana e o citosol. Muitas estão associadas a elementos citoesqueléticos que influenciam o formato e motilidade da célula.

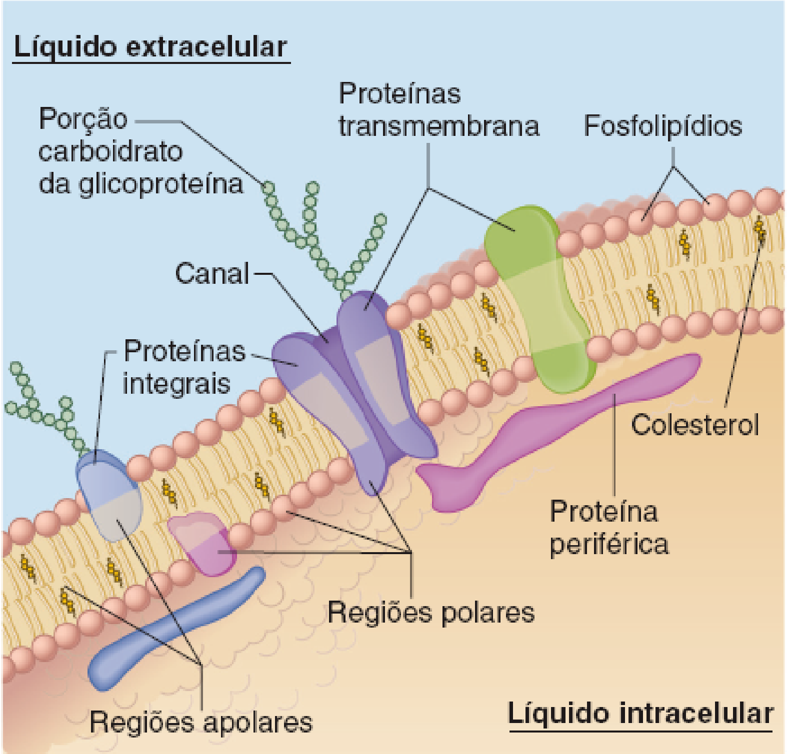


Figura 3.6 Organização das proteínas integrais e periféricas de membrana em associação com uma camada bimolecular de fosfolipídios.

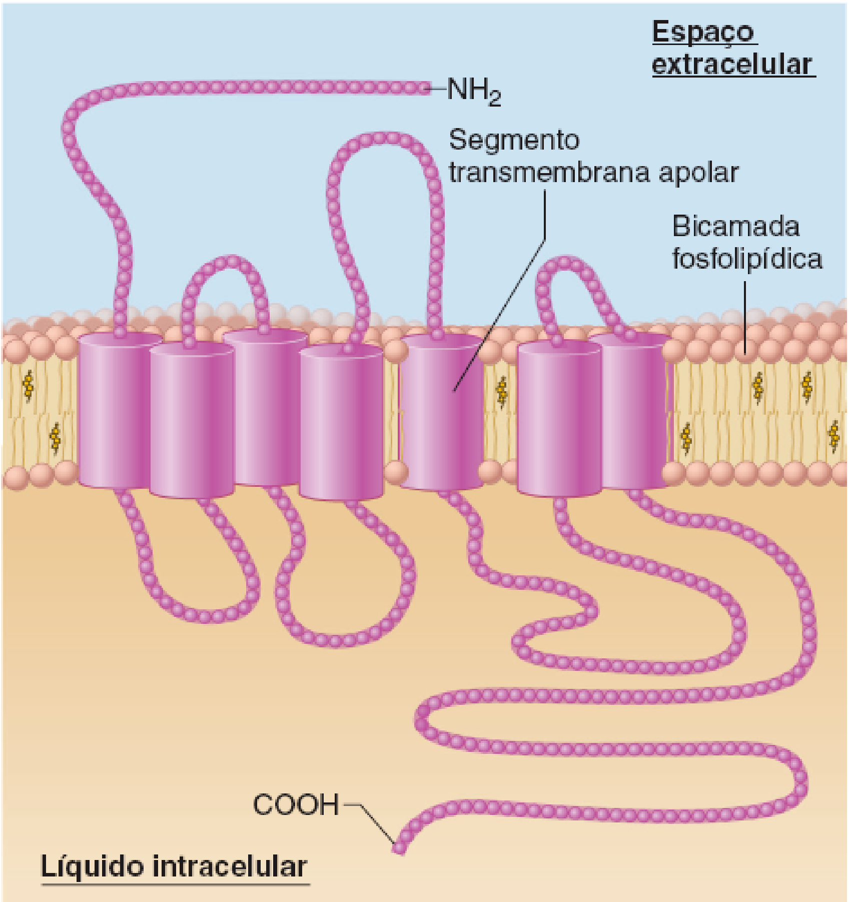


Figura 3.7 Uma típica proteína transmembrana com múltiplos segmentos hidrofóbicos atravessando a bicamada lipídica. Cada segmento transmembrana é composto por aminoácidos apolares encaracolados em uma conformação alfa-helicoidal (apresentados como cilindros).

A superfície extracelular da membrana plasmática contém pequenas quantidades de carboidrato unidas por meio de ligação covalente a alguns dos lipídios e proteínas da membrana. Estes carboidratos consistem em pequenas cadeias curtas e ramificadas de monossacarídios que se estendem a partir da superfície da célula em direção ao líquido extracelular, onde elas formam uma camada conhecida como **glicocálice**. Estes carboidratos de superfície permitem que as células identifiquem e interajam uma com a outra.

Os lipídios na metade externa da bicamada diferem, um tanto, em tipo e quantidade daqueles presentes na metade interna e, como observamos, as proteínas ou porções de proteínas na superfície externa são diferentes das proteínas da superfície interna. Muitas funções de membrana estão relacionadas a estas assimetrias na composição química entre as duas superfícies de uma membrana.

Todas as membranas têm uma estrutura geral já descrita, que é conhecida como o **modelo de mosaico líquido** porque um "mosaico" ou mistura de proteínas de membrana são livres para se mover em um mar de lipídios (**Figura 3.8**). Entretanto, as proteínas e, em menor extensão, os lipídios na membrana plasmática são diferentes daqueles nas membranas das organelas – por exemplo, na distribuição de colesterol. Portanto, as funções especiais das membranas, que dependem principalmente das proteínas de membrana, podem diferir nas várias organelas envolvidas por membranas e nas membranas plasmáticas dos diferentes tipos de células.

O modelo de mosaico líquido é uma forma útil para visualizar as membranas celulares. Entretanto, regiões isoladas dentro de algumas membranas celulares não seguem este modelo. Estas incluem as regiões nas quais certas proteínas de membrana estão ancoradas a proteínas citoplasmáticas, por exemplo, ou ligadas por ligações covalentes a lipídios de membrana para formar estruturas chamadas de "balsas de lipídios". As **balsas de lipídios** são regiões ricas em colesterol, com fluidez de membrana reduzida que se acredita que sirvam como centros de organização para a geração de sinais intracelulares complexos. Tais sinais podem surgir quando uma célula se liga a um hormônio ou molécula parácrina, por exemplo (ver Capítulo 1), e levam a mudanças nas atividades celulares como secreção, divisão celular e muitas outras. Outro exemplo no qual as membranas celulares não seguem totalmente o modelo de mosaico líquido é encontrado quando as proteínas em uma membrana plasmática estão unidas entre si para formar fragmentos especializados de junções de membrana, como descrito a seguir.

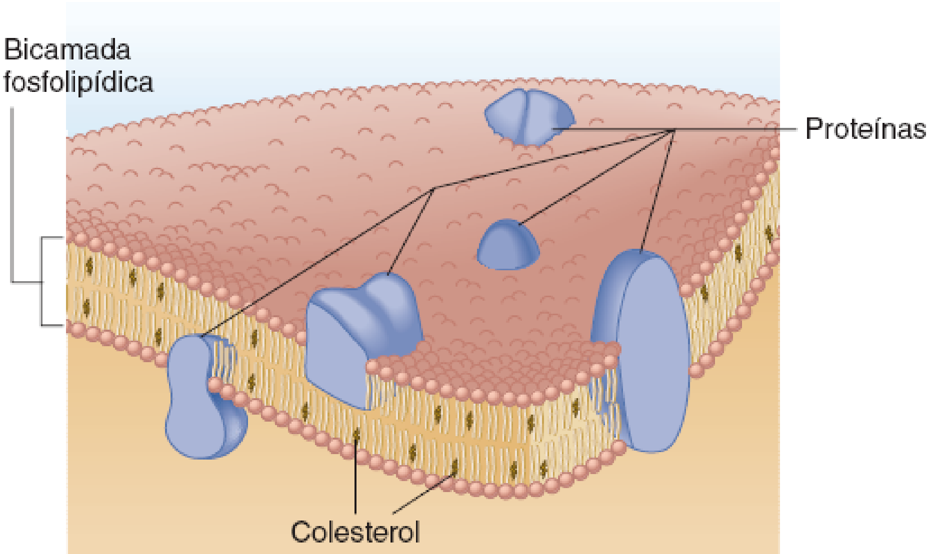


Figura 3.8 Modelo de mosaico líquido da estrutura da membrana plasmática. As proteínas e os lipídios podem se mover dentro da bicamada; o colesterol ajuda a manter uma fluidez intermediária da membrana por meio de interações de suas regiões polar e apolar com fosfolipídios.

Junções de membrana

Além de fornecer uma barreira para os movimentos das moléculas entre os líquidos intracelular e extracelular, as membranas plasmáticas estão envolvidas nas interações das células para formar tecidos. A maioria das células é acondicionada na forma de tecidos e não está livre para se mover pelo corpo. Mesmo nos tecidos, entretanto, existe um espaço entre as membranas plasmáticas de células adjacentes. Este espaço, preenchido com líquido extracelular (intersticial) (ver Figura 1.3), também possibilita a passagem de substâncias para dentro e para fora do sangue.

A forma com que as células tornam-se organizadas em tecidos e órgãos, depende, em parte, na capacidade de algumas proteínas transmembrana na membrana plasmática, conhecidas como **integrinas**, em se ligar a proteínas específicas na matriz extracelular e uni-las a proteínas de membrana nas células adjacentes.

Muitas células são fisicamente unidas em localizações bem-definidas ao longo de suas membranas, por tipos especializados de junções, incluindo desmossomos, zônulas de oclusão e máculas comunicantes. Estas junções fornecem ainda um outro excelente exemplo, em nível celular, do princípio geral de fisiologia de que a estrutura e a função estão relacionadas. Os **desmossomos** (**Figura 3.9A**) são uma região entre duas células adjacentes onde as membranas plasmáticas justapostas são separadas por cerca de 20 nm. Os desmossomos são caracterizados por acúmulos de proteínas conhecidos como "placas densas" ao longo da superfície citoplasmática da membrana plasmática. Estas proteínas servem como pontos de ancoragem para as caderinas. As **caderinas** são proteínas que se estendem da célula para o espaço extracelular, onde se conectam e se ligam a caderinas de uma célula adjacente. Desta forma, duas células adjacentes podem estar firmemente presas uma à outra. A presença

de numerosos desmossomos entre as células ajuda a fornecer a integridade estrutural dos tecidos no corpo. Além disso, outras proteínas, como filamentos de queratina, ancoram a superfície citoplasmática dos desmossomos em estruturas interiores da célula. Acredita-se que isto ajude a manter o desmossomo no lugar e também forneça suporte estrutural para a célula. Os desmossomos mantêm as células adjacentes firmemente unidas em áreas que estão sujeitas a considerável alongamento, como a pele. A área especializada da membrana na região de um desmossomo em geral tem o formato de disco; estas junções de membrana podem ser comparadas com rebites ou pontos de solda.

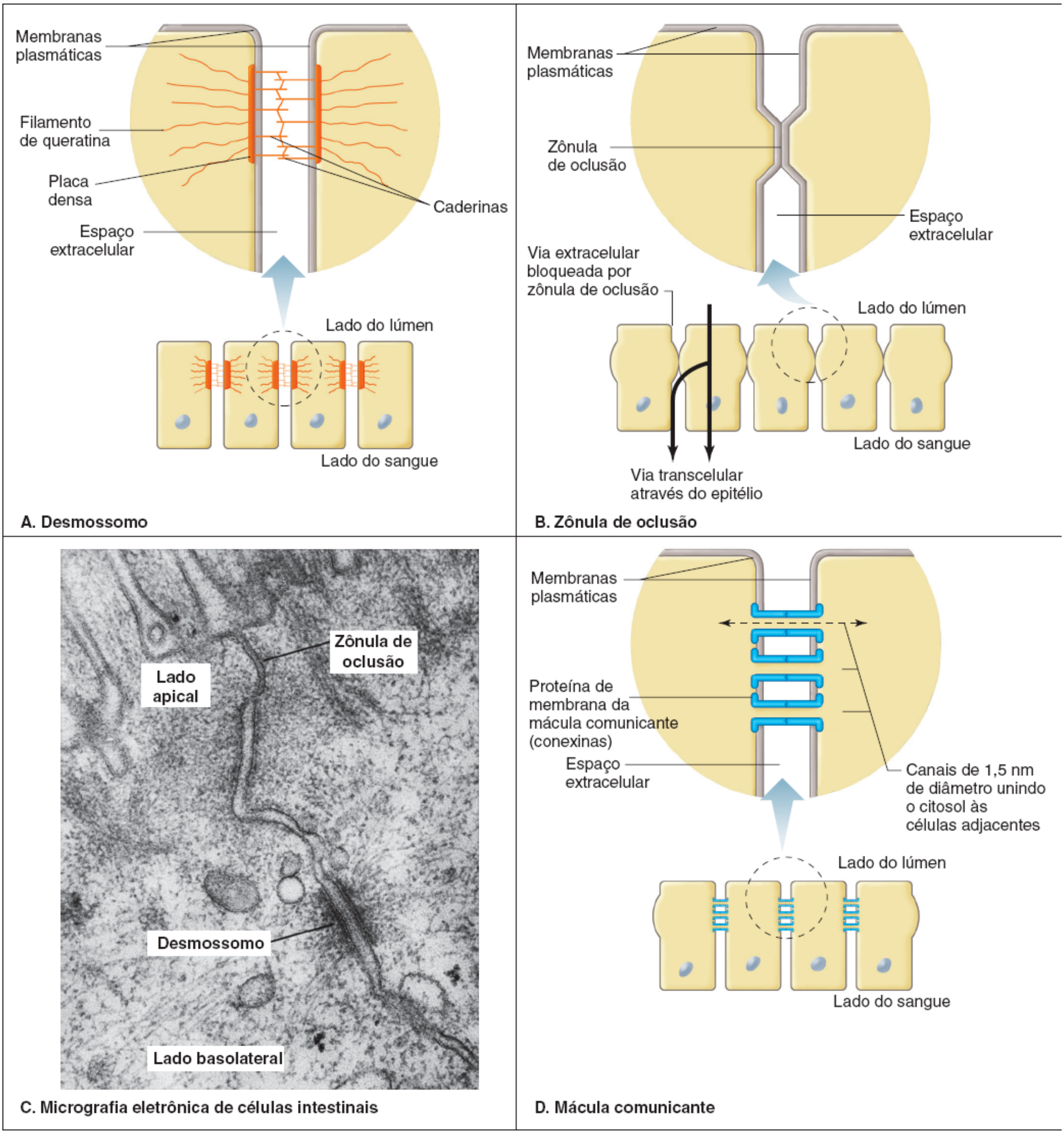


Figura 3.9 Três tipos de junções de membrana especializadas. **A.** Desmossomo. **B.** Zônula de oclusão. **C.** Micrografia eletrônica de duas células epiteliais do intestino por uma zônula de oclusão próxima da superfície apical (luminal) e um desmossomo abaixo da zônula de oclusão. **D.** Mácula comunicante. Micrografia eletrônica de M. Farquhar and G. E. Palade, *J. Cell. Biol.*, 17:375-412.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual a função fisiológica das zônulas de oclusão no epitélio do intestino, como apresentadas na parte **C** desta figura?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Um segundo tipo de junção de membrana, a **zônula de oclusão** (**Figura 3.9B**), se forma quando as superfícies extracelulares de duas membranas plasmáticas adjacentes se unem de modo que não permanece espaço extracelular entre eles. Diferente do desmossomo, que está limitado a uma área de formato de disco da membrana, a zônula de oclusão ocorre em uma banda ao redor de toda a circunferência da célula. A maioria das células epiteliais é unida por zônulas de oclusão próximo a suas superfícies apicais. Por exemplo, as células epiteliais revestem a superfície interna do intestino delgado, onde elas entram em contato com os produtos de digestão na cavidade (ou lúmen) do intestino. Durante a absorção, os produtos de digestão se movem através do epitélio e entram no sangue. Este movimento poderia ocorrer teoricamente por meio do espaço extracelular entre as células epiteliais ou por meio das próprias células epiteliais. Para muitas substâncias, entretanto, o movimento por meio do espaço extracelular é bloqueado pelas zônulas de oclusão; isto força os nutrientes orgânicos a passar pelas células em vez de entre elas. Dessa maneira, as propriedades de barreira seletiva da membrana plasmática podem controlar os tipos e quantidades de substâncias absorvidas. A capacidade das zônulas de oclusão para impedir o movimento molecular entre as células não é absoluta. Os íons e a água podem se mover através destas junções com variados graus de facilidade em diferentes epitélios. A **Figura 3.9C** mostra uma zônula de oclusão e um desmossomo próximo à margem apical (luminal) entre as duas células epiteliais.

Um terceiro tipo de junção, a **mácula comunicante**, consiste em canais de proteínas ligando os citosóis das células adjacentes (**Figura 3.9D**). Na região da mácula comunicante, as duas membranas plasmáticas opostas ficam a menos de 2 a 4 nm uma da outra, o que permite que proteínas específicas (chamadas conexinas) a partir de duas membranas se unam, formando pequenos canais revestidos de proteína, ligando as duas células. O pequeno diâmetro destes canais (cerca de 1,5 nm) limita o que pode passar entre os citosóis das células conectadas, a pequenas moléculas e íons, como Na^+ e K^+, e exclui a troca de grandes proteínas. Uma variedade de tipos de células tem máculas comunicantes, incluindo as células musculares do coração, onde elas têm função muito importante na transmissão de atividade elétrica entre as células.

3.3 Organelas celulares

Nesta seção, vamos destacar algumas das principais características estruturais e funcionais das organelas encontradas em praticamente todas as células do corpo humano. O leitor deve usar esta breve visão geral como uma referência para ajudá-lo com os capítulos subsequentes no livro-texto.

Núcleo

Quase todas as células têm um único núcleo, a maior das organelas envolvidas por uma membrana. Algumas poucas células especializadas, como as células do músculo esquelético, têm múltiplos núcleos, enquanto as hemácias maduras não têm núcleo. A função primária do núcleo é o armazenamento e a transmissão de informações genéticas para a próxima geração de células. Estas informações, codificadas nas moléculas de DNA, também são usadas para sintetizar as proteínas que determinam a estrutura e a função da célula, como descrito a seguir neste capítulo.

Existe uma barreira que circunda o núcleo, o **envelope nuclear**, composto por duas membranas. Em intervalos regulares ao longo da superfície do envelope nuclear, as duas membranas são unidas uma com a outra, formando as bordas das aberturas circulares conhecidas como **poros nucleares** (**Figura 3.10**). As moléculas de RNA que determinam a estrutura das proteínas sintetizadas no citoplasma se movem entre o núcleo e o citoplasma por meio destes poros nucleares. As proteínas que modulam a expressão de vários genes no DNA se movem para o núcleo através destes poros.

Illustration

Figura 3.10 Núcleo e nucléolo.

Dentro do núcleo, o DNA, em associação com as proteínas, forma uma fina rede de fios conhecida como **cromatina**. Os fios são enrolados em um grau maior ou menor, produzindo as variações na densidade observadas nas micrografias eletrônicas do núcleo (ver Figura 3.10). No momento da divisão celular, os fios de cromatina se tornam muito condensados, formando corpos semelhantes a bastões conhecidos como **cromossomos**.

A estrutura mais proeminente no núcleo é o **nucléolo**, uma região filamentosa densamente corada, sem membrana. Ele está associado a regiões específicas do DNA que têm os genes para formar o tipo particular de RNA encontrado em organelas citoplasmáticas chamadas ribossomos. Este RNA e os componentes proteicos dos ribossomos são montados no nucléolo, então transferidos através dos poros nucleares para o citoplasma, onde eles formam ribossomos funcionais.

Ribossomos

Os **ribossomos** são as fábricas de proteínas de uma célula. Nos ribossomos, as moléculas de proteínas são sintetizadas a partir dos aminoácidos, usando informações genéticas carreadas pelas moléculas de RNA mensageiro a partir do DNA presente no núcleo. Os ribossomos são grandes partículas, com cerca de 20 nm de diâmetro, compostos de cerca de 70 a 80 proteínas e várias moléculas de RNA. Como está descrito na Seção B, os ribossomos são compostos por duas subunidades que estão ou flutuando

livres no citoplasma ou se combinam durante a síntese proteica. No último caso, os ribossomos se ligam à organela chamada retículo endoplasmático rugoso (descrito a seguir). Uma célula típica pode ter até 10 milhões de ribossomos.

As proteínas sintetizadas nos ribossomos livres são liberadas no citosol, onde executam variadas funções. As proteínas sintetizadas pelos ribossomos fixados no retículo endoplasmático rugoso passam para o lúmen do retículo e são então transferidas para outra organela, o aparelho de Golgi. Por fim, são secretadas a partir da célula ou distribuídas para outras organelas.

Retículo endoplasmático

A mais extensa organela citoplasmática é uma rede (ou “retículo”) de membranas que formam o **retículo endoplasmático** (**Figura 3.11**). Estas membranas cercam um espaço que é contínuo por toda a rede.

Duas formas de retículo endoplasmático podem ser diferenciadas: o rugoso ou granular e o liso ou agranular. O retículo endoplasmático rugoso (RER) tem ribossomos ligados a sua superfície citosólica e tem um aspecto de saco achatado. O RER está envolvido no acondicionamento de proteínas que, após o processamento no aparelho de Golgi, são secretadas pela célula ou distribuídas para outras organelas celulares.

O retículo endoplasmático liso (REL) não tem partículas de ribossomo na sua superfície e tem uma estrutura ramificada, tubular. É o local onde determinadas moléculas lipídicas são sintetizadas, participa na desintoxicação de determinadas moléculas hidrofóbicas e também armazena e libera Ca^{2+} envolvido no controle de várias atividades celulares, como a contração muscular.

Complexo ou aparelho de Golgi

O **complexo** ou **aparelho de Golgi** é uma série de sacos membranosos achatados e intimamente justapostos que são discretamente curvos, formando uma estrutura caliciforme (**Figura 3.12**). Associadas a esta organela, em particular próximas de sua superfície côncava, estão várias vesículas quase esféricas, envolvidas por membrana.

As proteínas que chegam ao complexo de Golgi oriundas do retículo endoplasmático rugoso sofrem várias modificações à medida que passam de um compartimento do complexo de Golgi para o próximo. Por exemplo, os carboidratos são ligados a proteínas para formar glicoproteínas e o comprimento da proteína é frequentemente encurtado ao remover uma parte terminal da cadeia polipeptídica. O complexo de Golgi classifica as proteínas modificadas em classes discretas de vesículas de transporte que viajarão para várias organelas celulares ou para a membrana plasmática, onde os conteúdos proteicos da vesícula são liberados para fora da célula. As vesículas contendo proteínas a serem secretadas a partir das células são conhecidas como **vesículas secretoras**. Tais vesículas são encontradas, por exemplo, em algumas células de glândulas endócrinas onde os hormônios proteicos são liberados no líquido extracelular para modificar as atividades de outras células.

Endossomos

Várias estruturas vesiculares e tubulares envoltas por membrana, chamadas de **endossomos** ficam entre a membrana plasmática e o complexo de Golgi. Alguns tipos de vesículas que se soltam da membrana plasmática se deslocam e se fundem com os endossomos. Por sua vez, o endossomo pode soltar vesículas que então se movem para outras organelas celulares ou retornam para a membrana plasmática. Assim como o complexo de Golgi, endossomos estão envolvidos em classificar, modificar e direcionar o trânsito de vesículas nas células.

Mitocôndrias

As **mitocôndrias** participam dos processos químicos que transferem energia de ligações químicas das moléculas de nutrientes para moléculas de **trifosfato de adenosina** (**ATP**) recém-criadas, que ficam disponíveis para as células. A maior parte do ATP que as células usam é formada nas mitocôndrias por um processo chamado respiração celular, que consome o oxigênio e produz dióxido de carbono, calor e água.

As mitocôndrias são estruturas esféricas ou alongadas, semelhantes a um bastão, circundadas por uma membrana interna e externa (**Figura 3.13**). A membrana externa é lisa, enquanto a membrana interna é dobrada em folhas ou túbulos conhecidos como **cristas**, que se estendem para o compartimento mitocondrial interno, a **matriz**. As mitocôndrias são encontradas em todo o citoplasma. Muitas delas, até cerca de 1.000, estão presentes nas células que usam grandes quantidades de energia, enquanto as células menos ativas têm menos. Nossa compreensão moderna sobre a estrutura e a função mitocondrial evoluiu, entretanto, a partir da ideia de que cada mitocôndria está isolada das outras, tanto física como funcionalmente. Em todos os tipos celulares que foram examinados, parece que as mitocôndrias existem em, pelo menos em parte, um retículo. Esta rede interconectada de mitocôndrias pode ser particularmente importante na distribuição do oxigênio e fontes de energia (notavelmente, os ácidos graxos) por todas mitocôndrias dentro de uma célula. Além disso, a extensão do retículo pode mudar em diferentes cenários fisiológicos, mais mitocôndrias podem se fundir ou se dividir ou até se destruírem à medida que as demandas energéticas das células mudam.

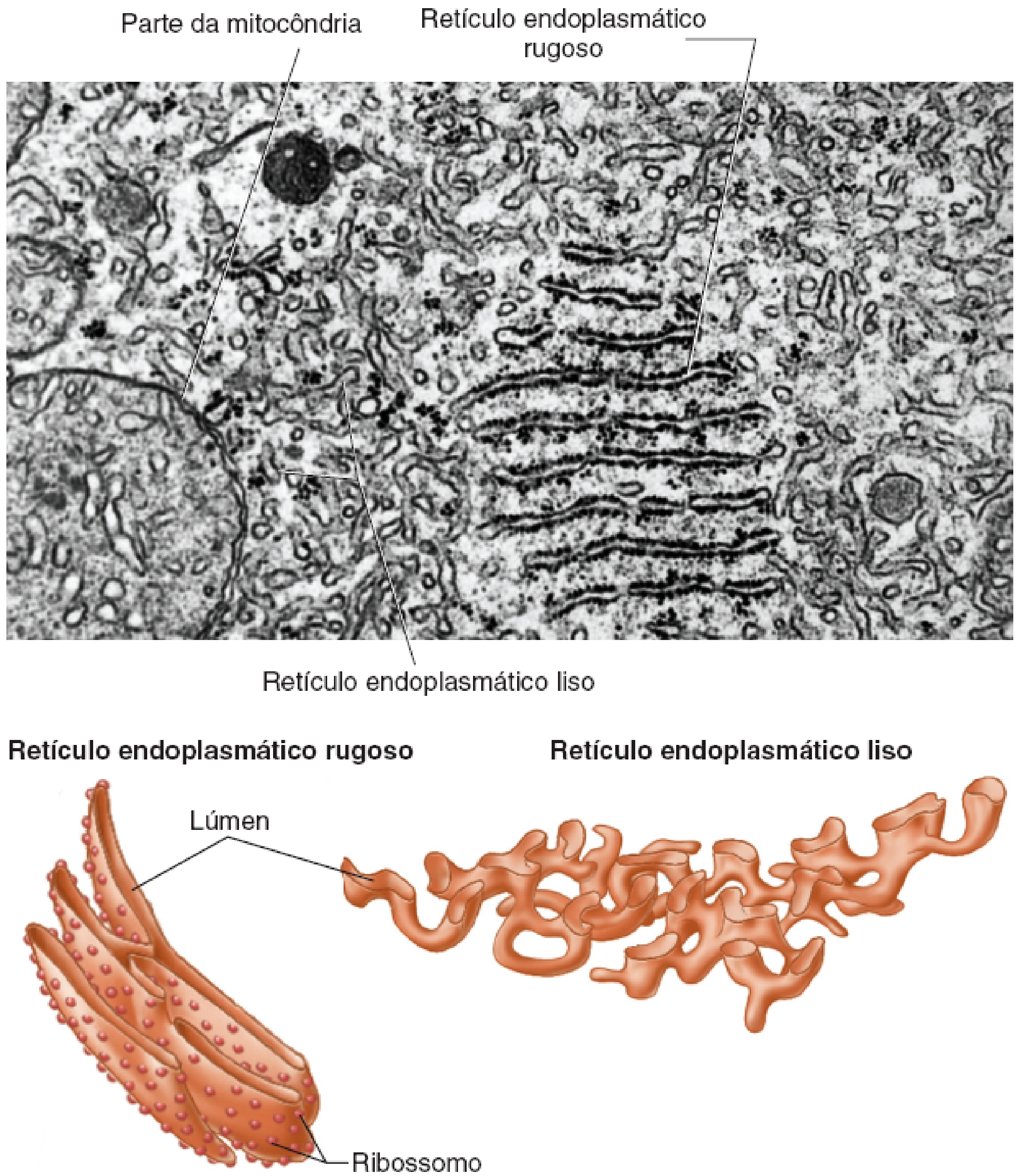


Figura 3.11 Retículos endoplasmáticos rugoso e liso. Para referência, uma parte da mitocôndria está marcada.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Forneça alguns exemplos de como as estruturas apresentadas nesta e nas figuras anteriores neste capítulo ajudam a ilustrar o princípio geral da fisiologia de que a troca controlada de materiais ocorre entre compartimentos e através de membranas celulares.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.



Complexo de Golgi

Estrutura: série de bolsas membranosas no formato de taça, intimamente justapostas, achatadas; associadas a numerosas vesículas. Em geral, um único aparelho de Golgi está localizado na parte central de uma célula próxima de seu núcleo.

Função: concentra, modifica e seleciona as proteínas que chegam do retículo endoplasmático rugoso antes de sua distribuição, por meio das vesículas do complexo de Golgi para outras organelas ou para secreção a partir da célula.

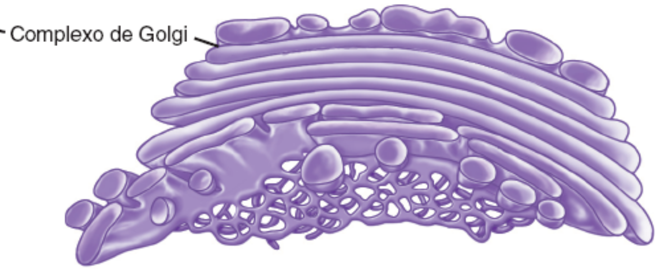
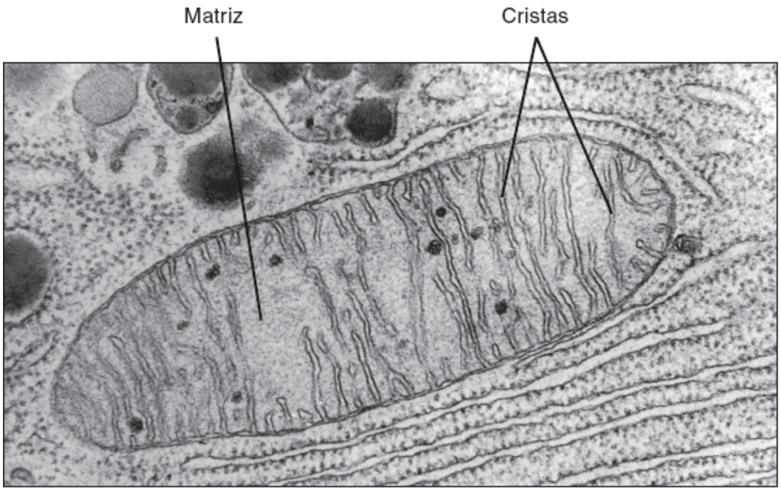
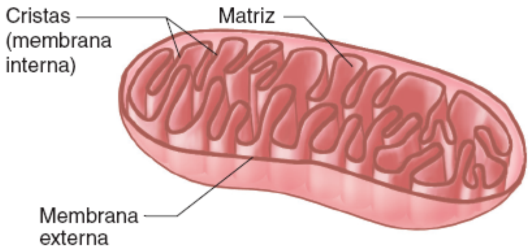


Figura 3.12 Complexo de Golgi.





Mitocôndria

Estrutura: corpo com formato em bastão ou oval circundado por duas membranas. A membrana interna se dobra na matriz da mitocôndria, formando cristas.

Função: principal local de produção de ATP, utilização de O_2 e formação de CO_2. Contém enzimas ativas no ciclo de Krebs e na fosforilação oxidativa.

Figura 3.13 Mitocôndria.

Além de fornecer a maior parte da energia necessária para energizar os eventos fisiológicos como a contração muscular, as mitocôndrias também atuam na síntese de alguns lipídios, como os hormônios estrogênio e testosterona (Capítulo 11).

Lisossomos

Os **lisossomos** são organelas esféricas ou ovais circundados por uma única membrana (ver Figura 3.3). Uma típica célula pode ter várias centenas de lisossomos. O líquido em um lisossomo é ácido e tem uma variedade de enzimas digestivas. Os lisossomos atuam ao degradar as bactérias e resíduos de células mortas que foram engolfadas por uma célula. Eles também podem degradar as organelas celulares que foram danificadas e não funcionam mais normalmente. Eles têm uma função especialmente importante nas várias células que compõem os sistemas de defesa do corpo (Capítulo 18).

Peroxissomos

Como os lisossomos, os **peroxissomos** são corpos ovais moderadamente densos encerrados por uma única membrana. Como as mitocôndrias, os peroxissomos consomem oxigênio molecular, embora em quantidades muito menores. Este oxigênio, contudo, não é usado na transferência de energia para o ATP. Em vez disso, sofre reações que removem hidrogênio de moléculas orgânicas incluindo lipídios, álcool e substâncias potencialmente tóxicas ingeridas. Um dos produtos de reação é o peróxido de hidrogênio, H_2O_2, o que justifica o nome da organela. O peróxido de hidrogênio pode ser tóxico para as células em altas concentrações, mas os peroxissomos também destroem o peróxido de hidrogênio, evitando, dessa forma, seus efeitos tóxicos. Os peroxissomos

também estão envolvidos no processo no qual os ácidos graxos são degradados em fragmentos contendo dois carbonos, que a célula pode então usar como fonte para gerar ATP.

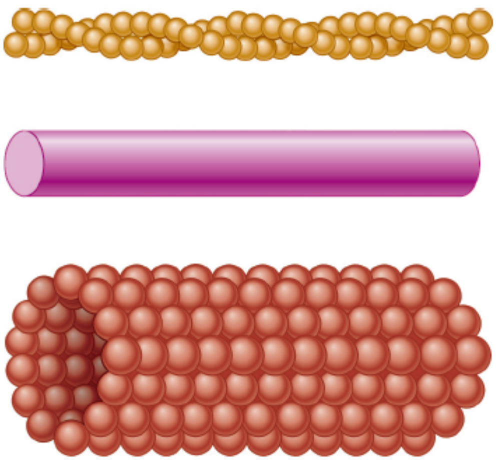
Abóbodas (*vault*)

As ***vaults*** são estruturas citoplasmáticas compostas de proteína e de um tipo de RNA não traduzido chamado de RNA *vault* (vRNA). Estas minúsculas estruturas foram descritas como formato de barril, mas também lembram catedrais com abóbodas, o que deu origem ao seu nome. Embora as funções das *vaults* não sejam certas, estudos usando microscopia eletrônica e outros métodos revelaram que elas tendem a estar associadas a poros nucleares. Isso levou à hipótese de que as *vaults* são importantes para o transporte de moléculas entre o citosol e o núcleo. Além disso, acredita-se que pelo menos uma proteína *vault* funcione na regulagem da sensibilidade da célula a certas drogas. Por exemplo, a maior expressão desta proteína *vault* está relacionada, em alguns estudos, à resistência a fármacos, incluindo alguns fármacos usados no tratamento do câncer. Se for verdade, então as *vaults* podem fornecer um alvo para modular a efetividade desses fármacos nos pacientes humanos.

Citoesqueleto

Além das organelas envoltas por membranas, o citoplasma da maioria das células contém uma variedade de filamentos de proteínas. Esta rede filamentosa é chamada de **citoesqueleto** da célula e, como o esqueleto ósseo do corpo, está associado aos processos que mantêm e mudam o formato da célula e produzem movimentos celulares.

As três classes de filamentos citoesqueléticos baseiam-se no seu diâmetro e tipos de proteínas. Em ordem de tamanho, começando com os mais finos, eles são os (1) filamentos de actina (também chamados de microfilamentos), (2) filamentos intermediários e (3) microtúbulos (**Figura 3.14**). Os filamentos de actina e os microtúbulos podem ser montados e desmontados rapidamente, permitindo que uma célula modifique estes componentes da sua estrutura citoesquelética de acordo com as necessidades de mudança. Em contrapartida, os filamentos intermediários, uma vez montados, são desmontados menos facilmente.



Filamentos citoesqueléticos	Diâmetro (nm)	Subunidade de proteína
Filamento de actina	7	Actina G
Filamento intermediário	10	Várias proteínas
Microtúbulo	25	Tubulina

Figura 3.14 Filamentos citoesqueléticos associados com o formato e a mobilidade da célula.

Os **filamentos de actina** são compostos por monômeros da proteína **actina G** (ou “actina globular”) que se reúnem formando um polímero de duas cadeias trançadas conhecidas como **actina F** (“filamentosa”). Estes filamentos compõem uma parte principal do citoesqueleto em todas as células. Eles têm funções importantes para determinar o formato da célula, a capacidade da célula em se mover por movimentos semelhantes aos da ameba, divisão celular e contração da célula muscular.

Os **filamentos intermediários** são compostos por várias proteínas diferentes, incluindo queratina, desmina e lamina. Estes filamentos também contribuem para o formato da célula e ajudam a fixar o núcleo. Eles fornecem considerável força às células e, consequentemente, são mais desenvolvidos nas regiões de células sujeitas a estresse mecânico (p. ex., em associação com os desmossomos).

Os **microtúbulos** são tubos ocos de 25 nm de diâmetro,cujas subunidades são compostas de proteína **tubulina**. Eles são os mais rígidos dos filamentos citoesqueléticos e são encontrados nos longos prolongamentos dos neurônios, onde fornecem a estrutura que mantém o formato cilíndrico dos processos. Os microtúbulos também se irradiam a partir de uma região da célula conhecida como **centrossomo**, que circunda dois corpos cilíndricos pequenos chamados **centríolos**, compostos de nove conjuntos de microtúbulos fundidos. O centrossomo é uma nuvem de material amorfo que regula a formação e o prolongamento dos microtúbulos. Durante a divisão celular, o centrossomo gera as fibras de fuso microtubular usadas na separação dos cromossomos. Os microtúbulos e os filamentos de actina também têm sido implicados nos movimentos das organelas dentro do citoplasma. Estes elementos fibrosos formam trilhas e as organelas são impulsionadas ao longo destas “trilhas” por meio de proteínas contráteis conectadas à superfície das organelas.

Os **cílios**, extensões piliformes da superfície da maioria das células, têm um núcleo central de microtúbulos organizados em um padrão semelhante ao encontrado nos centríolos. Dois tipos de cílios são encontrados nas células animais. Nos cílios móveis, tipicamente localizados em certas células epiteliais, os microtúbulos, combinados com uma proteína contrátil, produzem os movimentos dos cílios. Em órgãos ocos revestidos com epitélio ciliado, os movimentos dos cílios ajudam a empurrar o conteúdo do órgão ao longo da superfície do epitélio. Um exemplo é o movimento, mediado pelos cílios, do muco, contra a gravidade na traqueia, que ajuda a remover partículas inaladas que poderiam danificar os pulmões.

O outro tipo de cílio é conhecido como um cílio não móvel, ou primário; a maioria das células eucarióticas tem um ou um pequeno número de cílios imóveis. Diferente dos cílios móveis, estes cílios não se movem ativamente; por outro lado, são estruturas sensoriais importantes. Você aprenderá um bom exemplo no Capítulo 7 que são os cílios imóveis encontrados nos neurônios sensoriais olfatórios no nariz; estes cílios têm nas suas membranas proteínas que detectam odor e iniciam o senso de cheiro. Os fisiologistas identificaram várias doenças associadas aos genes mutados expressos em cílios em diferentes tecidos; coletivamente, estas doenças são conhecidas como ***ciliopatias*** e ocorrem mais frequentemente na retina, no fígado, nos rins e no cérebro.

SEÇÃO A | RESUMO

Observações microscópicas das células

I. Toda matéria viva é composta por células.
II. Existem dois tipos de células: células procarióticas (bactérias) e eucarióticas (células de plantas e animais).

Membranas

I. Toda célula é circundada por uma membrana plasmática.
II. Dentro de cada célula eucariótica existem numerosos compartimentos envoltos por membrana, partículas não membranosas e filamentos, conhecidos coletivamente como organelas celulares.
III. Uma célula é dividida em duas regiões, o núcleo e o citoplasma. A última é composta por citosol e organelas celulares além do núcleo.
IV. As membranas que circundam a células e as organelas celulares regulam os movimentos das moléculas e íons para dentro e para fora das células e de seus compartimentos.
  a. As membranas consistem em uma camada lipídica bimolecular, composta por fosfolipídios com proteínas incrustadas.
  b. As proteínas integrais de membrana são proteínas anfipáticas que frequentemente atravessam a membrana, enquanto as proteínas periféricas de membranas estão confinadas às superfícies da membrana.
V. Três tipos de junções de membrana unem as células adjacentes.
  a. Os desmossomos unem as células sujeitas a considerável estiramento.
  b. As zônulas de oclusão, encontradas principalmente nas células epiteliais, limitam a passagem de moléculas através do espaço extracelular entre as células.
  c. As máculas comunicantes formam canais entre os citosóis das células adjacentes.

Organelas celulares

I. O núcleo transmite e expressa as informações genéticas.
  a. Os filamentos de cromatina, compostos por DNA e proteína, se condensam para formar cromossomos quando uma célula se divide.
  b. As subunidades ribossômicas são montadas no nucléolo.
II. Os ribossomos, compostos do RNA e proteína, são os locais da síntese de proteínas.
III. O retículo endoplasmático é uma rede de sacos achatados e túbulos no citoplasma.
  a. O retículo endoplasmático rugoso tem ribossomos presos e está envolvido principalmente no acondicionamento de proteínas a serem secretadas pela célula ou distribuídas para outras organelas.
  b. O retículo endoplasmático liso é tubular, carece de ribossomos e é o sítio de síntese de lipídios e acúmulo e liberação de cálcio.
IV. O complexo de Golgi modifica e classifica as proteínas que são sintetizadas no retículo endoplasmático rugoso ou granular e acondiciona-as em vesículas secretoras.
V. Os endossomos são vesículas envoltas por membrana que se fundem com vesículas derivadas da membrana plasmática e germinam vesículas que viajam para outras organelas celulares.
VI. As mitocôndrias são os principais locais de célula que consomem oxigênio e produzem dióxido de carbono em processos químicos que transferem energia para ATP, o qual pode fornecer energia para as funções celulares.
VII. Os lisossomos digerem matéria particulada que entra na célula.
VIII. Os peroxissomos usam oxigênio para remover hidrogênio de moléculas orgânicas e no processo formam peróxido de hidrogênio.
IX. As *vaults* (abóbodas) são estruturas citoplasmáticas feitas de proteína e RNA e podem estar envolvidas no transporte citoplasma-núcleo.
X. O citoplasma contém uma rede de três tipos de filamentos que formam o citoesqueleto: (a) filamentos de actina, (b) filamentos intermediários e (c) microtúbulos. Estes filamentos estão envolvidos na determinação do formato da célula, regulação de motilidade

e divisão celulares e na regulação da contratilidade celular, entre outras funções.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Identifique a localização do citoplasma, citosol e líquido intracelular dentro de uma célula.
2. Identifique as classes de moléculas orgânicas encontradas nas membranas plasmáticas.
3. Descreva a orientação das moléculas de fosfolipídios em uma membrana.
4. Quais componentes da membrana plasmática são responsáveis pela fluidez da membrana?
5. Descreva a localização e as características das proteínas integrais e periféricas de membrana.
6. Descreva estrutura e função dos três tipos de junções encontrados entre as células.
7. Qual função o nucléolo desempenha?
8. Descreva a localização e a função dos ribossomos.
9. Compare a estrutura e as funções do retículo endoplasmático rugoso e liso.
10. Qual a função do complexo de Golgi?
11. Quais funções os endossomos executam?
12. Descreva a estrutura e a principal função das mitocôndrias.
13. Quais funções os lisossomos e peroxissomos executam?
14. Liste os três tipos de filamentos associados ao citoesqueleto. Identifique as estruturas nas células que são compostas por microtúbulos.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

3.1 Observações microscópicas das células

Células eucarióticas
Células procarióticas
Citoplasma
Citosol
Líquido intracelular
Membrana plasmática
Núcleo
Organelas celulares

3.2 Membranas

Balsas de lipídios
Caderinas
Desmossomos
Fosfolipídios
Glicocálice
Integrinas
Mácula comunicante
Modelo do mosaico líquido
Proteínas integrais de membrana
Proteínas periféricas de membrana
Proteínas transmembrana
Zônula de oclusão

3.3 Organelas celulares

Actina F
Actina G
Centríolos
Centrossomo
Cílios
Citoesqueleto
Complexo ou aparelho de Golgi
Cristas
Cromatina
Cromossomos

Endossomos
Envelope nuclear
Filamentos de actina
Filamentos intermediários
Lisossomos
Matriz
Microtúbulos
Mitocôndrias
Nucléolo
Peroxissomos
Poros nucleares
Retículo endoplasmático
Ribossomos
Trifosfato de adenosina (ATP)
Tubulina
Vaults
Vesículas secretoras

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

3.3 Organelas celulares

Ciliopatias

Seção B ■ Síntese, Degradação e Secreção de Proteínas

3.4 Código genético

A importância das proteínas na fisiologia não pode ser superestimada. As proteínas estão envolvidas em todos os processos fisiológicos, desde a sinalização celular a remodelagem de tecido e funcionamento dos órgãos. Esta seção descreve como a célula sintetiza, degrada e, em alguns casos, secreta proteínas. Vamos começar com uma visão geral da base genética da síntese de proteínas.

Como já foi observado, o núcleo de uma célula tem DNA, que direciona a síntese de todas as proteínas no corpo. As moléculas de DNA contêm informação, codificada na sequência de nucleotídios, para a síntese de proteínas. Uma sequência de nucleotídios de DNA contendo a informação que especifica a sequência de aminoácidos de uma única cadeia de polipeptídios é conhecida como **gene**. Um gene é uma unidade de informação hereditária. Uma única molécula de DNA contém muitos genes.

A informação genética total codificada no DNA de uma típica célula em um organismo é conhecida como seu **genoma**. O genoma humano contém em torno de 20.000 genes. Os cientistas determinaram a sequência de nucleotídios do genoma humano inteiro (aproximadamente 3 bilhões de nucleotídios). Entretanto, esta é apenas a primeira etapa, porque a função e a regulação da maioria dos genes no genoma humano permanecem desconhecidas.

É fácil confundir a relação entre genes, DNA, moléculas e cromossomos. Em todas as células humanas, exceto nos óvulos ou espermatozoides, existem 46 moléculas de DNA separadas no núcleo da célula, cada molécula contendo muitos genes. Cada molécula de DNA é acondicionada em um único cromossomo composto por DNA e proteínas, então existem 46 cromossomos em cada célula. Um cromossomo tem não apenas sua molécula de DNA, mas também uma classe especial de proteínas chamada **histonas**. O núcleo celular é um milagre do acondicionamento. As moléculas de DNA muito longas, com comprimento milhares de vezes maior que o diâmetro do núcleo, se encaixam no núcleo ao se enrolarem ao redor de grupos de histonas em intervalos frequentes para formar complexos conhecidos como **nucleossomos**. Existem cerca de 25 milhões destes complexos nos cromossomos, lembrando um colar de pérolas.

Embora o DNA tenha a informação que especifique as sequências de aminoácidos nas proteínas, ele próprio não participa diretamente na montagem das moléculas de proteínas. A maior parte do DNA de uma célula está no núcleo, enquanto a maior parte da síntese de proteínas ocorre no citoplasma. A transferência de informação do DNA para o local de síntese de proteína é feita pelas moléculas de RNA, cuja síntese é governada pela informação codificada no DNA. A informação genética flui do DNA para o RNA e daí para a proteína (**Figura 3.15**). O processo de transferência das informações genéticas do DNA para o RNA no núcleo é conhecido como **transcrição**. O processo que usa a informação codificada no RNA para montar uma proteína no citoplasma é conhecido como **tradução**.

$$\text{DNA} \xrightarrow{\text{transcrição}} \text{RNA} \xrightarrow{\text{tradução}} \text{proteína}$$

Como foi descrito no Capítulo 2, uma molécula de DNA é composta por duas cadeias de nucleotídios enroladas ao redor uma da outra para formar uma dupla-hélice. Cada nucleotídio de DNA tem uma das quatro bases – adenina (A), guanina (G), citosina (C) ou timina (T) – e cada uma destas bases está pareada especificamente por pontes de hidrogênio com uma base na cadeia oposta da dupla-hélice. Neste pareamento por base, A e T se ligam e G e C se ligam. Assim, ambas as cadeias de nucleotídios têm uma sequência ordenada de bases, com uma cadeia complementar à outra. Esta especificidade de pareamento de bases forma a base da transferência de informação do DNA para o RNA e da duplicação de DNA durante a divisão celular.

A linguagem genética é semelhante em princípio à linguagem escrita, que consiste em um conjunto de símbolos, como A, B, C, D, que formam um alfabeto. As letras são arranjadas em sequências específicas para formar palavras e as palavras são organizadas em sequências lineares para formar sentenças. A linguagem genética tem apenas quatro letras, correspondendo às bases A, G, C e T. As palavras genéticas são sequências de três bases que especificam determinados aminoácidos – ou seja, cada palavra na linguagem genética tem o comprimento de apenas três letras. Esta palavra é chamada de *código triplete*. A sequência de palavras de código de três letras (tripletes) ao longo de um gene em uma única fita de DNA especifica a sequência de aminoácidos em uma cadeia de polipeptídios (**Figura 3.16**). Desta forma, um gene é equivalente a uma sentença, e a informação genética no genoma humano é equivalente a um livro contendo cerca de 20.000 frases. Usando uma única letra (A, T, C ou G) para especificar cada uma das quatro bases nos nucleotídios de DNA, seriam necessárias 550.000 páginas, cada uma equivalente a esta página do livro, para imprimir a sequência de nucleotídios do genoma humano.

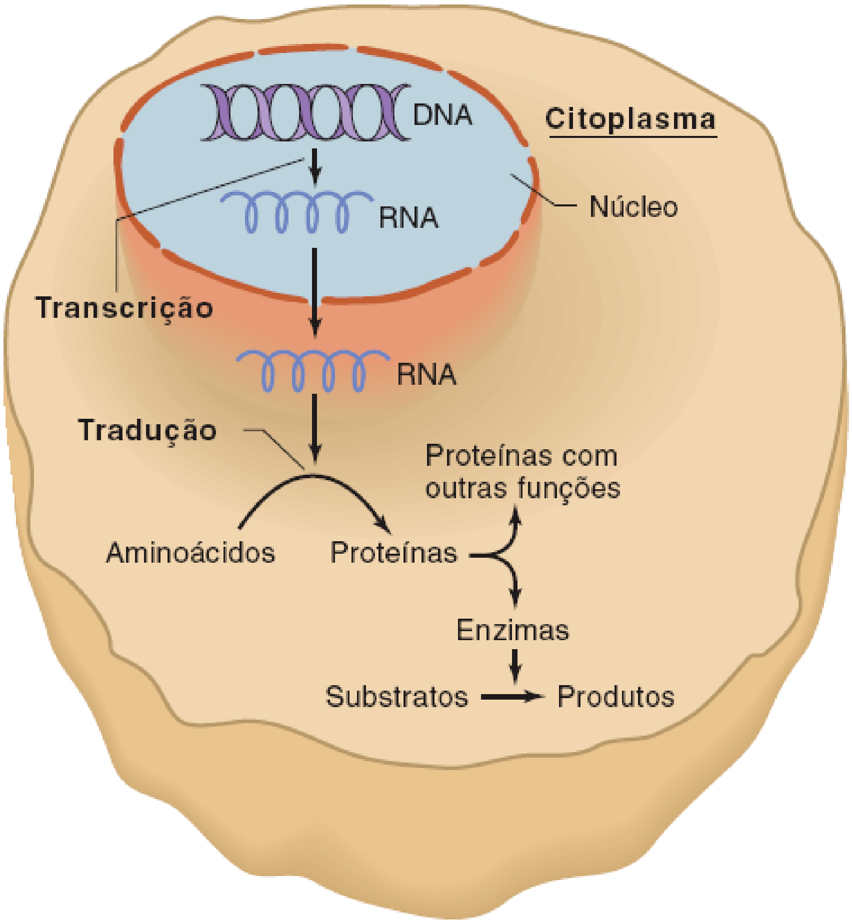


Figura 3.15 A expressão da informação genética em uma célula ocorre por meio da transcrição da informação codificada do DNA para o RNA no núcleo, seguida pela tradução da informação do RNA na síntese de proteínas no citoplasma. As proteínas então executam as funções que determinam as características da célula.

As quatro bases no alfabeto do DNA podem ser organizadas em 64 diferentes combinações de três letras para formar 64 tripletes ($4 \times 4 \times 4 = 64$). Portanto, este código fornece mais do que palavras suficientes para os 20 diferentes aminoácidos encontrados nas proteínas. Isto significa que um aminoácido é especificado por mais de um triplete. Por exemplo, os quatro tripletes de DNA, C—C—A, C—C—G, C—C—T e C—C—C especificam o aminoácido glicina. Apenas 61 dos 64 possíveis tripletes são usados para especificar aminoácidos. Os tripletes que não especificam aminoácidos são conhecidos como **sinais de parada**. Eles executam a mesma função como um ponto final em uma frase – indicam que foi alcançado o final da mensagem genética.

O código genético é uma linguagem universal usada por todas as células vivas. Por exemplo, os tripletes que especificam o aminoácido triptofano são os mesmos no DNA de uma bactéria, uma ameba, uma planta e um ser humano. Embora sejam usados os mesmos tripletes por todas as células vivas, as mensagens que eles especificam – as sequências de tripletes que codificam uma

proteína específica – variam de gene para gene em cada organismo. A natureza universal do código genético sustenta o conceito de que todas as formas de vida na Terra evoluíram de um ancestral comum.

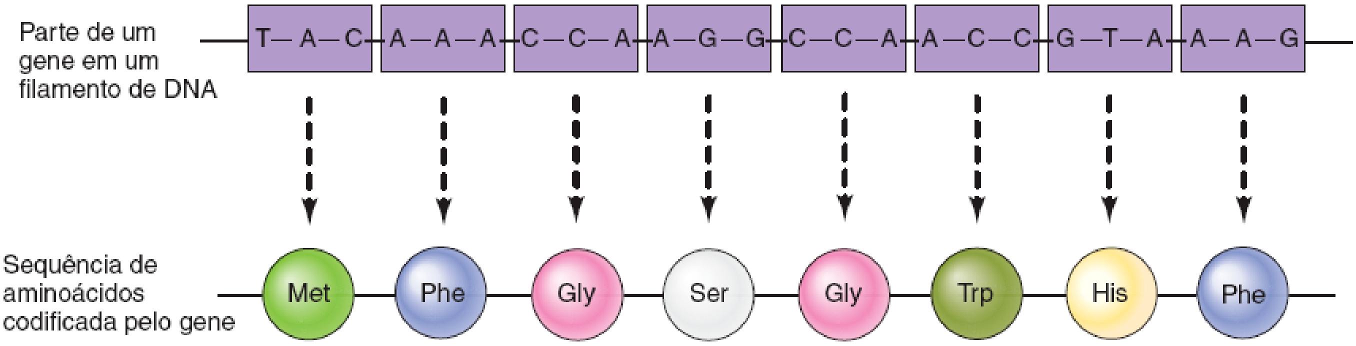


Figura 3.16 A sequência de palavras de código de três letras em um gene determina a sequência de aminoácidos em uma cadeia de polipeptídios. Os nomes dos aminoácidos foram abreviados. Observe que mais de uma sequência de código de três letras pode especificar o mesmo aminoácido; por exemplo, o aminoácido fenilalanina (Phe) é codificado por dois códigos tripletes, A—A—A e A—A—G.

É necessário mencionar algo importante antes de estudarmos os mecanismos específicos pelos quais o código do DNA opera na síntese de proteínas. Embora a informação codificada nos genes sempre seja transcrita primeiro em RNA, existem várias classes de RNA necessárias para a síntese de proteínas – incluindo o RNA mensageiro, RNA ribossômico e o RNA de transferência. Apenas o RNA mensageiro codifica *diretamente* as sequências de aminoácidos das proteínas, apesar de outras classes de RNA participarem no processo geral de síntese de proteína.

3.5 Síntese de proteínas

Repetindo, a primeira etapa no uso da informação genética no DNA para sintetizar uma proteína é chamada de transcrição e envolve a síntese de uma molécula de RNA contendo informação codificada que corresponde à informação em um único gene. A classe de moléculas de RNA que especifica a sequência de aminoácidos de uma proteína e carrega esta mensagem a partir do DNA para o local de síntese de proteínas no citoplasma é conhecida como **RNA mensageiro** (**mRNA**).

Transcrição | Síntese do mRNA

Lembre-se do Capítulo 2 de que os ácidos ribonucleicos são polinucleotídios de cadeia simples cujos nucleotídios diferem do DNA porque eles contêm o açúcar ribose (em vez de desoxirribose) e a base uracila (em vez da timina). As outras três bases – adenina, guanina e citosina – ocorrem tanto no DNA como no RNA. As subunidades usadas para sintetizar o mRNA são trifosfatos de ribonucleotídios livres (não combinados): ATP, GTP, CTP e UTP.

Lembre-se também de que as duas cadeias de polinucleotídios no DNA estão unidas por pontes de hidrogênio entre pares específicos de bases: A—T e C—G. Para iniciar a síntese do RNA, os dois filamentos antiparalelos da dupla-hélice do DNA precisam se separar de modo que as bases no DNA exposto possam parear com as bases nos trifosfatos de ribonucleotídios livres (**Figura 3.17**). Os ribonucleotídios livres contendo bases U pareiam com as bases A expostas no DNA; da mesma forma, ribonucleotídios livres contendo as bases G, C ou A pareiam com as bases do DNA exposto C, G, e T, respectivamente. Observe que a uracila, que está presente no RNA, mas não no DNA, pareia com a base adenina no DNA. Desta forma, a sequência de nucleotídios em um filamento de DNA atua como molde que determina a sequência de nucleotídios no mRNA.

Os ribonucleotídios alinhados são unidos pela enzima **RNA polimerase**, que hidrolisa os trifosfatos de nucleotídio, liberando dois dos grupos fosfato terminais e unindo o fosfato remanescente, por meio de uma ligação covalente, com a ribose do nucleotídio adjacente.

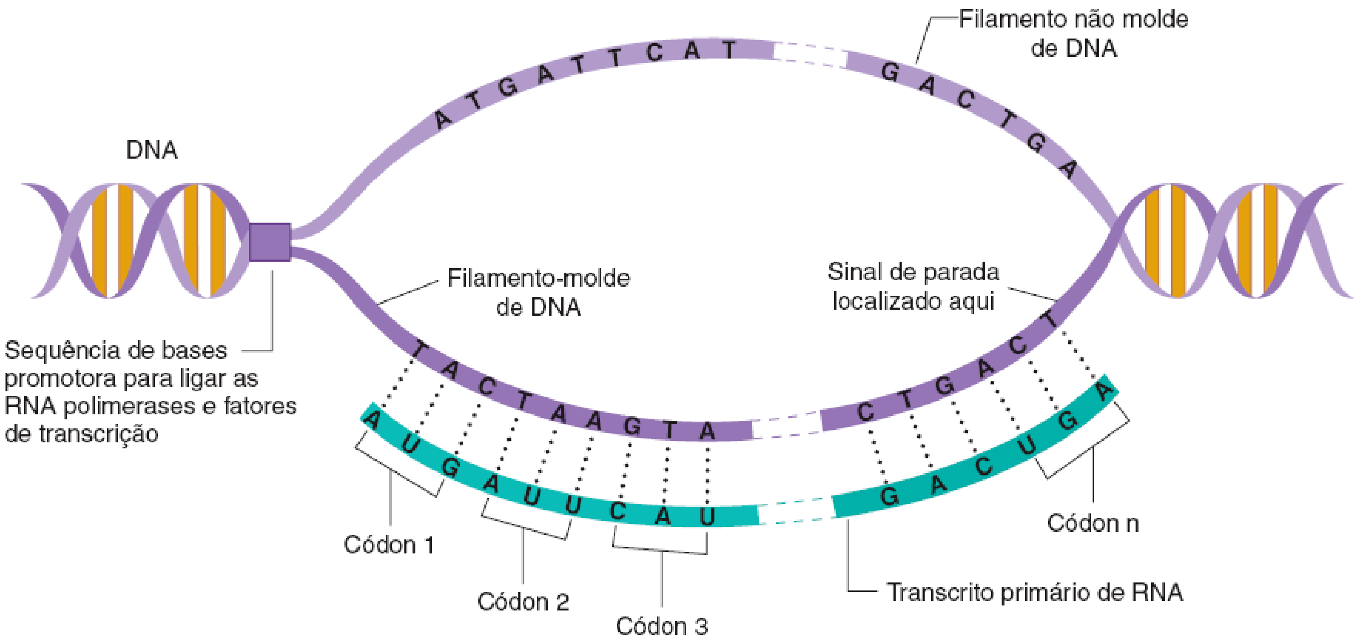


Figura 3.17 Transcrição de um gene a partir de um filamento-molde de DNA para um transcrito mRNA primário.

O DNA consiste em dois filamentos de polinucleotídios que correm antiparalelos um ao outro com base na orientação do seu esqueleto de fosfato-açúcar. Como os dois filamentos são expostos durante a transcrição, teoricamente deveria ser possível formar duas moléculas de RNA individuais, uma complementar a cada filamento de DNA. Entretanto, apenas um dos dois potenciais RNAs é tipicamente formado. Isto ocorre porque a RNA polimerase se liga ao DNA apenas em locais específicos de um gene, adjacentes a uma sequência chamada de **promotor**. O promotor é uma sequência específica de nucleotídios de DNA, incluindo alguns que são comuns à maioria dos genes. O promotor direciona a RNA polimerase para seguir ao longo de um filamento em apenas um sentido que é determinado pela orientação do arcabouço fosfato-açúcar. Assim, para um determinado gene, um filamento, chamado de **filamento-molde** ou *antissense*, tem a orientação correta relativa à localização do promotor para ligar a RNA polimerase. A localização do promotor, portanto, determina qual filamento será o molde (ver Figura 3.17). Consequentemente, para qualquer gene determinado apenas um filamento de DNA é tipicamente transcrito.

Assim, a transcrição de um gene começa quando a RNA polimerase se liga à região do promotor desse gene. Esta ligação inicia a separação dos dois filamentos de DNA. A RNA polimerase se move ao longo do filamento-molde, unindo um ribonucleotídio por vez (em uma taxa de cerca de 30 nucleotídios por segundo) à cadeia de RNA crescente. Ao alcançar o sinal de parada especificando o final do gene, a RNA polimerase libera o RNA transcrito recém-formado, que é então translocado para fora do núcleo, onde se liga aos ribossomos no citoplasma.

Em uma dada célula, tipicamente apenas 10 a 20% dos genes existentes no DNA são transcritos em RNA. Os genes são transcritos apenas quando a RNA polimerase consegue se ligar a seus locais promotores. As células usam vários mecanismos para ou bloquear ou tornar acessível a região do promotor de um determinado gene à RNA polimerase. Tal regulação de transcrição de gene fornece um meio para controlar a síntese de proteínas específicas e, consequentemente, as atividades características de um tipo específico de célula. Coletivamente, as proteínas específicas expressas em uma dada célula em um momento específico constituem o **proteoma** da célula. O proteoma determina a estrutura e a função da célula naquele momento.

Observe que a sequência de bases no RNA transcrito não é idêntica à sequência do filamento-molde de DNA, porque a formação de RNA depende do pareamento de bases *complementares*, e não idênticas (ver Figura 3.17). Uma sequência de três bases no RNA que especifica um aminoácido é chamada de **códon**. Cada códon é complementar a uma sequência de três bases no DNA. Por exemplo, a sequência de bases T—A—C no filamento-molde de DNA corresponde ao códon A–U–G no RNA transcrito.

Embora toda a sequência de nucleotídios no filamento-molde de um gene seja transcrita em uma sequência complementar de nucleotídios conhecida como o **RNA transcrito primário** ou **pré-mRNA**, apenas alguns segmentos da maioria dos genes realmente codificam as sequências de aminoácidos. Estas regiões do gene, conhecidas como **éxons** (regiões de expressão), são separadas por sequências não codificadoras de nucleotídios conhecidas como **íntrons** (de "região intragênica" e também chamada de sequências intervenientes). Estima-se que cerca de 98,5% do DNA humano seja composto por sequências de íntrons que não contêm informação para codificar proteínas. Não está claro qual função, se alguma, tais grandes quantidades de DNA não codificado podem ter, embora tenha sido postulado que elas exerçam alguma regulação transcricional. Além disso, uma classe de moléculas de RNA muito curtas, chamadas de microRNAs, é transcrita em alguns casos a partir de DNA não codificante. Os microRNAs não são traduzidos em proteínas, mas, em vez disso, previnem a tradução de moléculas de mRNA específicas.

Antes de passar para o citoplasma, um RNA transcrito primário recém-formado precisa sofrer recombinação (*splicing*) (**Figura 3.18**) para remover as sequências que correspondem aos íntrons do DNA. Isto permite a formação da sequência contínua

de éxons que será traduzida em proteína. Apenas após essa recombinação o RNA passa a ser chamado de *RNA mensageiro maduro* ou *mRNA maduro*.

A recombinação ocorre no núcleo e é realizada por um complexo de proteínas e pequenos RNAs nucleares conhecido como **spliceossomo**. O spliceossomo identifica sequências específicas de nucleotídios no início e no fim de cada segmento derivado do íntron no RNA transcrito primário, remove o segmento e recombina a extremidade de um segmento derivado do éxon com o início de outro para formar o mRNA com uma sequência codificadora contínua. Em muitos casos, durante o processo de recombinação, os segmentos derivados do éxon de um único gene podem ser recombinados em diferentes sequências ou alguns segmentos derivados de éxon podem ser totalmente eliminados; este fenômeno é chamado de recombinação alternativa e estima-se que ocorra em mais da metade de todos os genes. Estes processos resultam na formação de diferentes sequências de mRNA a partir do mesmo gene e dão origem, por sua vez, a proteínas com diferentes sequências de aminoácidos. Assim, existem mais proteínas diferentes no corpo humano do que genes.

Tradução | Síntese de polipeptídios

Após a recombinação, o mRNA se move pelos poros no envelope nuclear para o citoplasma. Embora os poros nucleares permitam a difusão de pequenas moléculas e íons entre o núcleo e o citoplasma, eles têm mecanismos específicos dependentes de energia para o transporte seletivo de grandes moléculas como proteínas e RNA.

No citoplasma, o mRNA se liga a um ribossomo, a organela celular que tem as enzimas e outros componentes necessários para a tradução de mRNA em proteína. Antes de descrever este processo de montagem, vamos examinar a estrutura de um ribossomo e as características de duas classes adicionais de RNA envolvidas na síntese de proteínas.

Os ribossomos e o rRNA. Um ribossomo é uma partícula complexa composta de cerca de 70 a 80 diferentes proteínas associadas com uma classe de moléculas conhecidas como **RNA ribossômico (rRNA)**. Os genes para rRNA são transcritos a partir do DNA em um processo semelhante ao usado para o mRNA, exceto que é usada uma RNA polimerase diferente. A transcrição do RNA ribossômico ocorre na região do núcleo conhecida como nucléolo. As proteínas ribossômicas, assim como as outras proteínas, são sintetizadas no citoplasma a partir de mRNAs específicos para elas. Estas proteínas então retornam pelos poros nucleares para os nucléolos, onde se combinam com o rRNA recém-sintetizado, para formar duas subunidades ribossômicas, uma grande e uma pequena. Estas subunidades são então transportadas individualmente para o citoplasma, onde elas se combinam para formar um ribossomo funcional durante a tradução de proteínas.

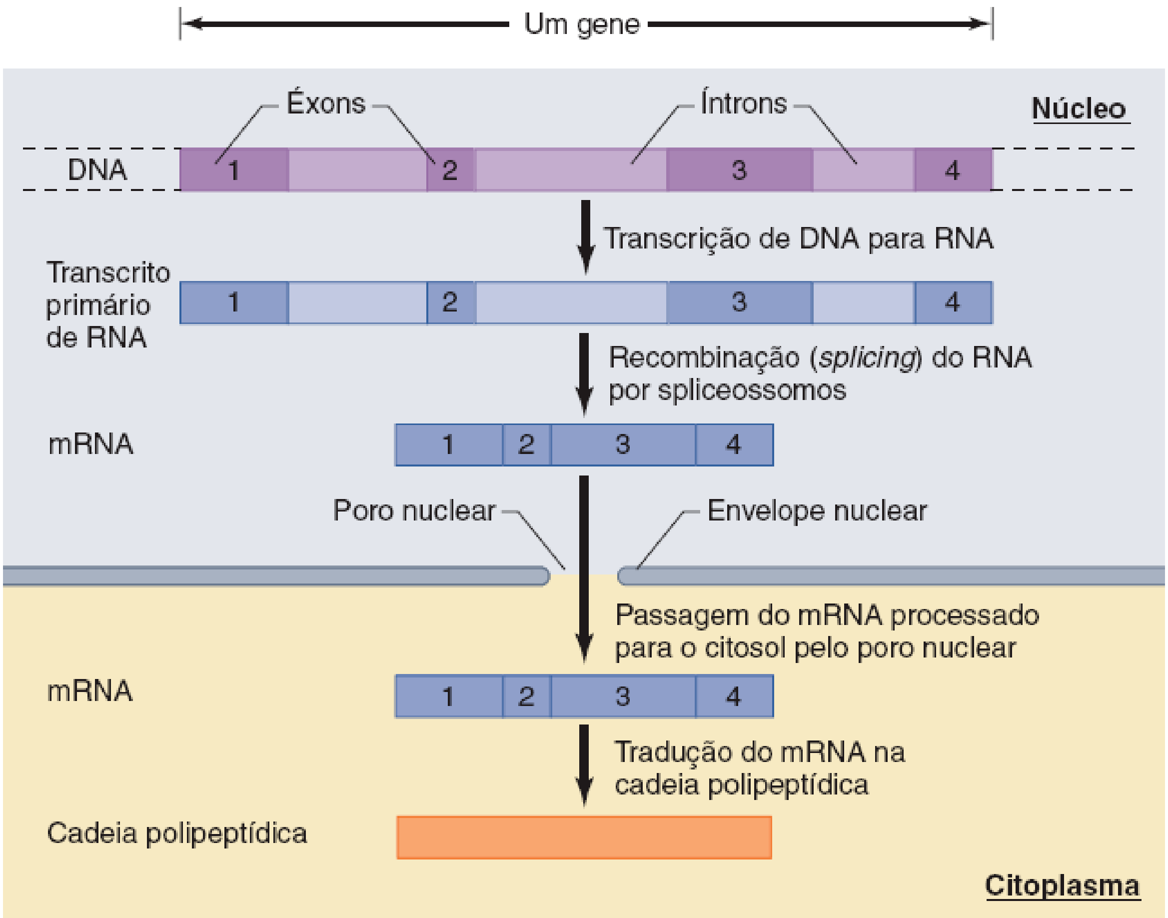


Figura 3.18 Spliceossomos removem os segmentos não codificadores derivados do íntron de um transcrito RNA primário (ou pré-mRNA) e unem os segmentos derivados do éxon para formar a molécula madura de mRNA que atravessa os poros nucleares em direção ao citosol. Os comprimentos dos segmentos derivados de íntrons e éxons representam os comprimentos relativos de sequências de base nestas regiões.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Usando o formato deste diagrama, desenhe uma molécula de mRNA que possa surgir a partir da recombinação alternativa do transcrito RNA primário.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

RNA de transferência. Como os aminoácidos individuais identificam os códons apropriados no mRNA durante o processo de tradução? Por si sós, os aminoácidos livres não têm a capacidade de se ligar às bases nos códons do mRNA. Este processo de identificação envolve uma terceira grande classe de RNA, conhecida como **RNA de transferência** (**tRNA**). As moléculas de RNA de transferência são as menores (cerca de 80 nucleotídios de comprimento) das principais classes de RNA. A cadeia única do tRNA faz uma volta sobre si mesma, formando uma estrutura que lembra uma folha de trevo com três alças (**Figura 3.19**).

Assim como o mRNA e rRNA, as moléculas de tRNA são sintetizadas no núcleo por pareamento de base com nucleotídios de DNA em genes de tRNA específicos; então elas se movem para o citoplasma. Crucial à função do tRNA na síntese de proteínas é sua capacidade de combinar com ambos um aminoácido específico e um códon no mRNA ligado ao ribossomo específico para aquele aminoácido. Isto permite que o tRNA atue como um elo entre um aminoácido e o códon do mRNA para aquele aminoácido.

Uma molécula de tRNA está ligada de forma covalente a um aminoácido por meio de uma enzima conhecida como aminoacil-tRNA sintetase. Existem 20 diferentes aminoacil-tRNA sintetases, cada qual catalisa a ligação de um aminoácido específico a um tipo específico de tRNA. A próxima etapa é ligar o tRNA, carreando seu aminoácido fixo, ao códon do mRNA para aquele aminoácido. Isto é possível graças ao pareamento de bases entre o tRNA e o mRNA. Uma sequência de três nucleotídios no final de uma das alças do tRNA pode fazer pareamento de bases com um códon complementar no mRNA. Esta sequência de código de três letras do tRNA é apropriadamente conhecida como um **anticódon**. A Figura 3.19 ilustra a ligação entre mRNA e um tRNA específico para o aminoácido triptofano. Observe que o triptofano está ligado de forma covalente a uma extremidade do tRNA e não se liga nem à região do anticódon do tRNA nem à região do códon do mRNA.

Montagem de proteínas. O processo de montar uma cadeia de polipeptídios com base em uma mensagem de mRNA envolve três estágios – início, prolongamento e término. A iniciação da síntese ocorre quando um tRNA contendo o aminoácido metionina se liga à subunidade ribossômica menor. Várias proteínas conhecidas como **fatores de iniciação** são necessárias para estabelecer um complexo de iniciação, que posiciona o tRNA contendo metionina em oposição ao códon de mRNA que sinaliza o local de início no qual a montagem deve começar. A subunidade ribossômica maior se liga, confinando o mRNA entre as duas subunidades. A fase de início é a etapa mais lenta na montagem da proteína e os fatores que influenciam a atividade dos fatores de iniciação podem regular a taxa da síntese de proteína.

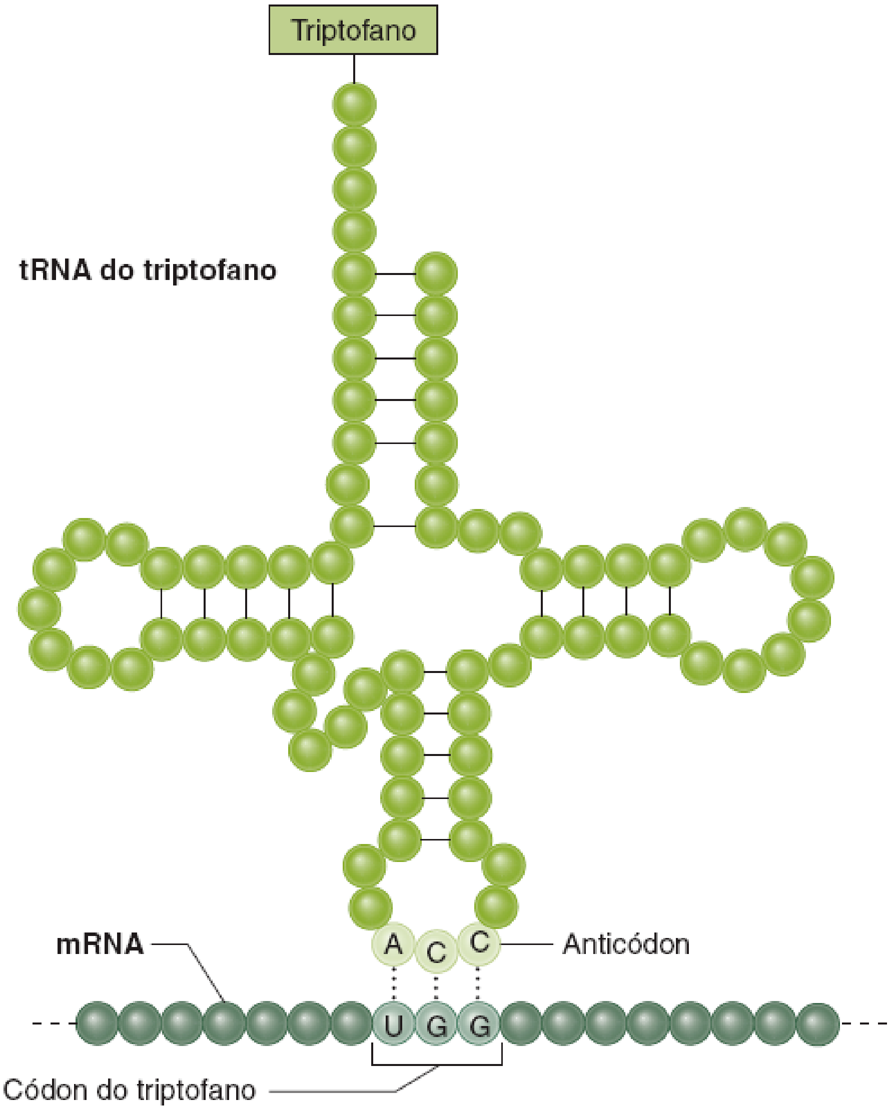


Figura 3.19 Pareamento de bases entre a região do anticódon de uma molécula de tRNA e a região do códon correspondente de uma molécula de mRNA.

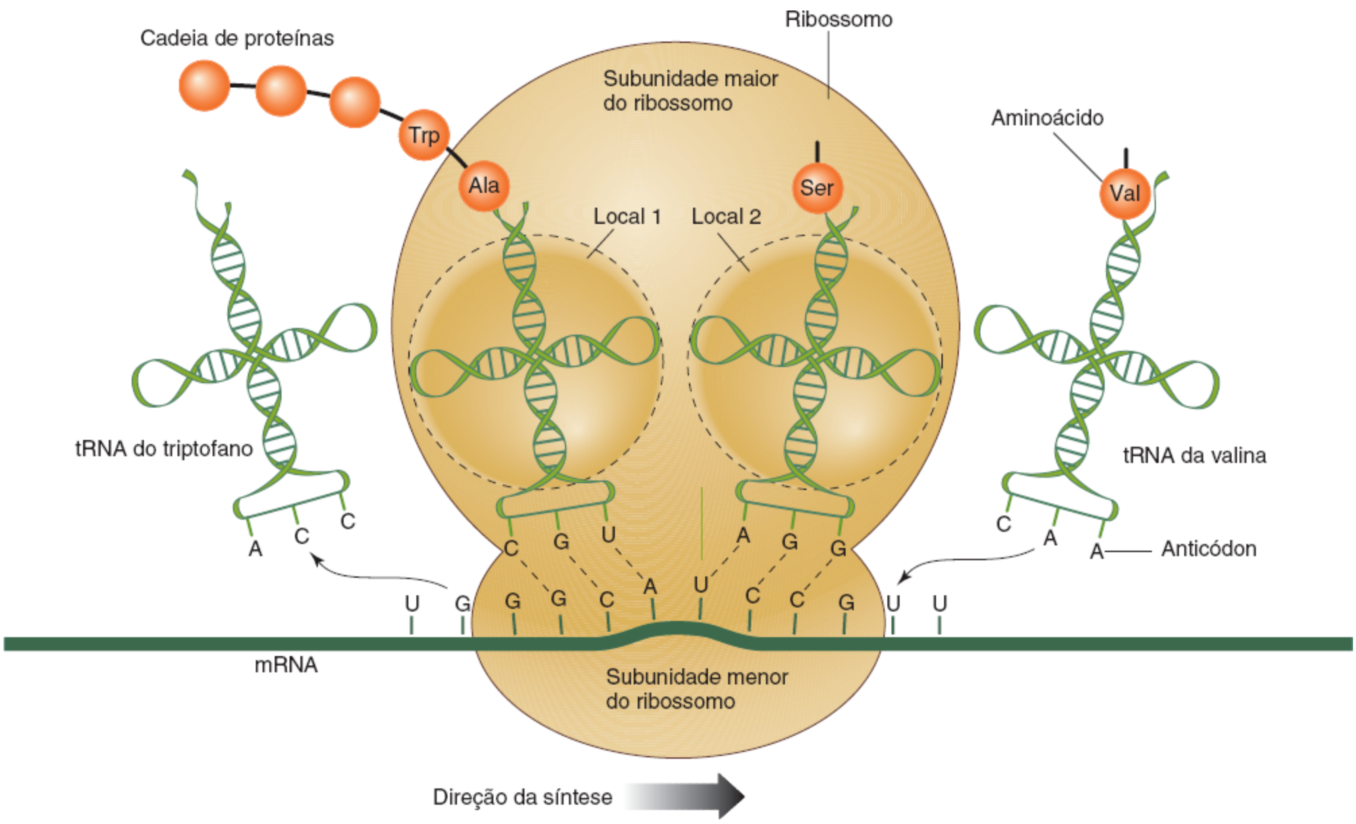


Figura 3.20 Sequência de eventos durante a síntese de proteína por um ribossomo.

Após o processo de iniciação, a cadeia de proteína é alongada pelo acréscimo sucessivo de aminoácidos (**Figura 3.20**). Um ribossomo tem dois locais de ligação para o tRNA. O local 1 mantém o tRNA ligado à parte da cadeia de proteínas que foi montada até este ponto e o local 2 mantém o tRNA contendo o próximo aminoácido a ser adicionado à cadeia. As enzimas ribossômicas catalisam a ligação da cadeia de proteínas ao aminoácido recém-chegado. Após a formação de ligação peptídica, o tRNA no local 1 é liberado do ribossomo e o tRNA no local 2 – agora ligado à cadeia de peptídios – é transferido para o local 1. O ribossomo se move para o espaço de um códon ao longo do mRNA, liberando espaço para a ligação da próxima molécula aminoácido-tRNA. Este processo é repetido várias vezes à medida que os aminoácidos são adicionados à cadeia de peptídios crescente, em uma taxa média de 2 a 3/segundo. Quando o ribossomo alcança uma sequência de término no mRNA (chamada de códon de parada) especificando o término da proteína, a ligação entre a cadeia de polipeptídios e o último tRNA é rompida e a proteína completa é liberada do ribossomo.

As moléculas de RNA mensageiro não são destruídas durante a síntese de proteína, de tal modo que elas podem ser usadas para sintetizar muito mais moléculas de proteína. Na verdade, enquanto um ribossomo está se movendo ao longo de um determinado filamento de mRNA, um segundo ribossomo pode ser conectado ao local de início no mesmo mRNA e iniciar a síntese de uma segunda molécula de proteína idêntica. Portanto, vários ribossomos – até 70 – podem estar se movendo ao longo de um único filamento de mRNA, cada um em um estágio diferente do processo de tradução (**Figura 3.21**).

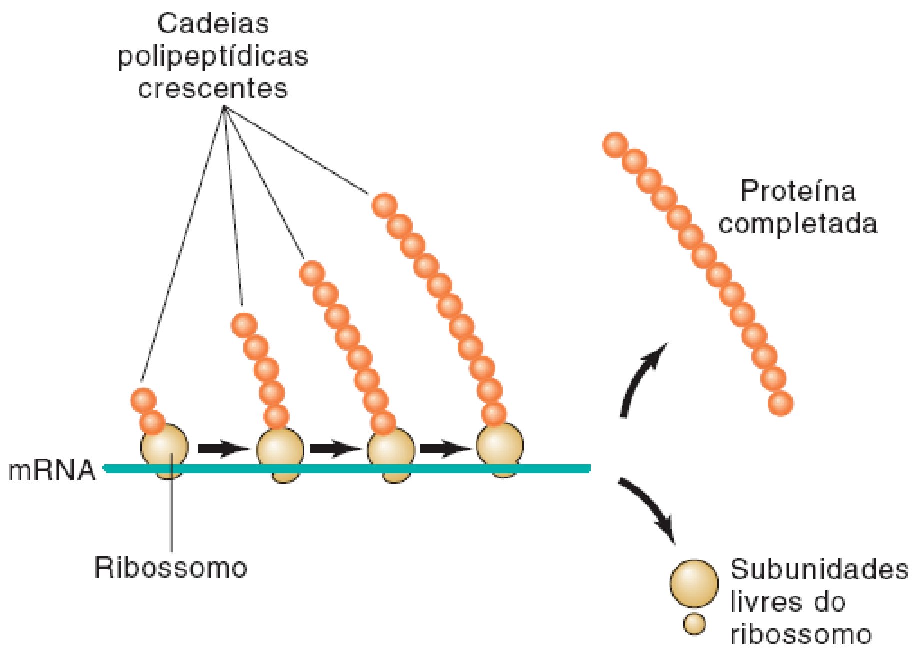


Figura 3.21 Vários ribossomos podem se deslocar simultaneamente em um filamento de mRNA, produzindo a mesma proteína em diferentes estágios de montagem.

As moléculas de mRNA, entretanto, não permanecem indefinidamente no citoplasma. As enzimas citoplasmáticas, eventualmente, acabam degradando-as em nucleotídios. Portanto, se um gene correspondente a uma determinada proteína deixa de ser transcrito em mRNA, a proteína não será mais produzida após as suas moléculas de mRNA citoplasmáticas serem degradadas.

Uma vez que a cadeia de polipeptídios foi montada, ela pode sofrer modificações pós-tradução na sua sequência de aminoácidos. Por exemplo, o aminoácido metionina que é usado para identificar o local de início do processo de montagem é cisionado da extremidade da maioria das proteínas. Em alguns casos, outras ligações peptídicas específicas dentro da cadeia polipeptídica são rompidas, produzindo vários peptídios menores, cada um deles podendo realizar uma função diferente. Por exemplo, como ilustrado na **Figura 3.22**, cinco proteínas diferentes podem ser derivadas do mesmo mRNA como resultado da cisão pós-tradução. O mesmo polipeptídio inicial pode ser dividido em diferentes pontos em diferentes células, dependendo da especificidade das enzimas hidrolisantes presentes.

Os derivados de carboidratos e lipídios estão, frequentemente, conectados covalentemente a cadeias laterais de determinados aminoácidos. Esses acréscimos podem proteger a proteína da rápida degradação por enzimas proteolíticas ou podem atuar como sinais para direcionar a proteína para aqueles locais na célula em que ela deverá funcionar. O acréscimo de um ácido graxo a uma proteína, por exemplo, pode levar a proteína a se fixar a uma membrana, visto que a parte apolar do ácido graxo se insere na bicamada lipídica.

As etapas que levam do DNA a uma proteína funcional estão resumidas no **Quadro 3.2.**

Regulação da síntese de proteínas

Como observado anteriormente, em uma dada célula, apenas uma pequena fração dos genes no genoma humano é transcrita em mRNA e traduzida em proteína. Desta fração, poucos genes são continuamente transcritos em mRNA. A transcrição de outros genes, entretanto, é regulada e pode ser ligada e desligada em resposta aos sinais gerados dentro da célula ou a sinais externos que a célula recebe. Para que um gene seja transcrito, a RNA polimerase deve ser capaz de se ligar à região do promotor do gene e estar em uma configuração ativa.

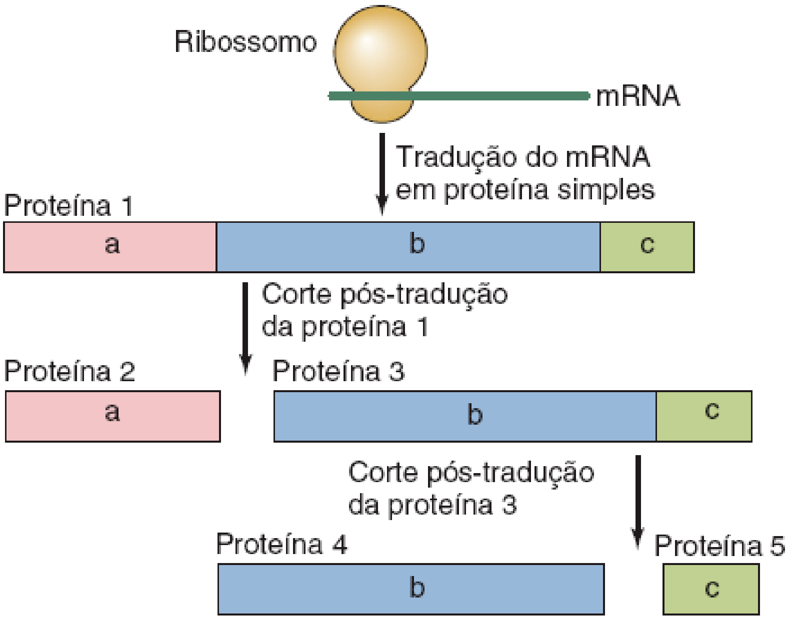


Figura 3.22 Divisão pós-tradução de uma proteína pode resultar em várias proteínas menores, cada qual podendo executar uma função diferente. Todas estas proteínas são codificadas pelo mesmo gene.

A transcrição da maioria dos genes é regulada por uma classe de proteínas conhecida como **fatores de transcrição**, que atuam como chaves interruptoras de gene, interagindo de várias formas para ativar ou reprimir o processo de iniciação que ocorre na região do promotor de um gene particular. A influência de um fator de transcrição não é necessariamente tudo ou nada, liga ou desliga; ela pode simplesmente desacelerar ou acelerar o início do processo de transcrição. Os fatores de transcrição, junto com as proteínas acessórias, formam um **complexo de pré-iniciação** no promotor que é necessário para realizar o processo de separação dos filamentos do DNA, removendo qualquer nucleossomo bloqueador na região do promotor, ativando a RNA polimerase ligada e movendo o complexo ao longo do filamento-molde de DNA. Alguns fatores de transcrição se ligam a regiões do DNA que são distantemente removidos da região do promotor do gene cuja transcrição eles regulam. Neste caso, o DNA contendo o fator de transcrição ligado forma uma alça que traz o fator de transcrição para um contato com a região do promotor, onde ele pode ativar ou reprimir a transcrição (**Figura 3.23**).

Muitos genes têm locais reguladores que um fator de transcrição comum pode influenciar; não há necessidade de ser um diferente fator de transcrição para cada gene. Além disso, mais de um fator de transcrição pode interagir para controlar a transcrição de um dado gene.

Como os fatores de transcrição são proteínas, a atividade de um fator de transcrição particular – ou seja, sua capacidade de se ligar ao DNA ou a outras proteínas reguladoras – pode ser acionada ou desligada pela modulação alostérica ou covalente em resposta a sinais que uma célula recebe ou gera. Assim, genes específicos podem ser regulados em resposta a sinais específicos.

Para resumir, a velocidade de uma síntese de proteína pode ser regulada em vários pontos: (1) transcrição do gene em mRNA; (2) iniciação da montagem de proteína em um ribossomo e (3) degradação do mRNA no citoplasma.

Quadro 3.2	**Eventos que levam do DNA à síntese de proteína.**
Transcrição	
A RNA polimerase se liga à região do promotor de um gene e separa os dois filamentos da dupla-hélice de DNA na região do gene a ser transcrito	
Trifosfatos de ribonucleotídio livres pareiam com os desoxinucleotídios no filamento-molde de DNA	
Os ribonucleotídios pareados com esse filamento de DNA são ligados por uma RNA polimerase para formar um RNA transcrito primário contendo uma sequência de bases complementares para o filamento-molde da sequência de bases do DNA	
A recombinação do RNA remove as regiões derivadas do íntron, que contêm sequências não codificadoras, no transcrito primário de RNA e une as regiões derivadas do éxon, que codificam aminoácidos específicos, produzindo uma molécula de mRNA madura	
Tradução	

O mRNA passa do núcleo para o citoplasma, onde uma extremidade de mRNA se liga à subunidade menor de um ribossomo
Os aminoácidos são ligados a seus tRNAs correspondentes pela aminoacil-tRNA sintetase
O anticódon de três bases em um complexo aminoácido-tRNA pareia com seu códon correspondente na região do mRNA ligado ao ribossomo
O aminoácido no tRNA é ligado por uma ligação peptídica à extremidade da cadeia polipeptídica crescente
O tRNA que foi liberado do seu aminoácido é liberado do ribossomo
O ribossomo desloca uma etapa de códon ao longo do mRNA
As quatro etapas prévias são repetidas até uma sequência de término ser alcançada e a proteína completa é liberada do ribossomo
Em alguns casos, a proteína sofre processamento pós-tradução no qual vários grupos químicos são conectados a cadeias laterais específicas e/ou a proteína é dividida em várias cadeias peptídicas menores

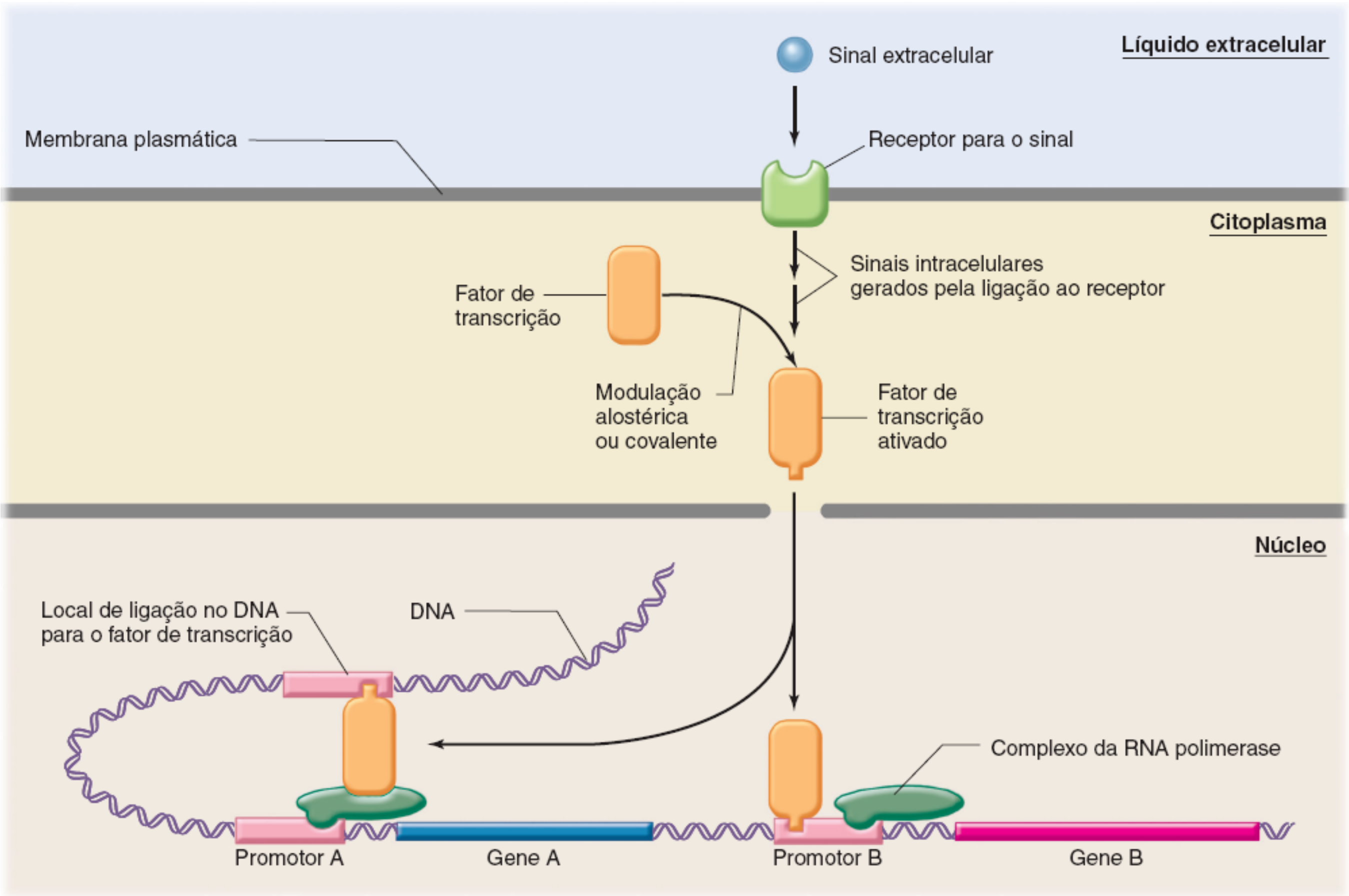


Figura 3.23 A transcrição do gene B é modulada pela ligação de um fator de transcrição ativado diretamente na região do promotor. Em contrapartida, a transcrição do gene A é modulada pelo mesmo fator de transcrição, que, neste caso, se liga a região do DNA consideravelmente distante da região do promotor.

Mutação

Qualquer alteração na sequência de nucleotídios que decifre uma mensagem genética no DNA é conhecida como **mutação**. Algumas substâncias químicas e várias formas de radiação ionizante, como raios X, raios cósmicos e radiação atômica, podem romper as ligações químicas no DNA. Esta ação pode resultar na perda de segmentos de DNA ou na incorporação de base errada quando as ligações rompidas são refeitas. Os fatores ambientais que aumentam a taxa de mutação são conhecidos como **mutágenos**.

Tipos de mutações. O tipo mais simples de mutação, conhecido como mutação pontual, ocorre quando uma única base é substituída por outra diferente. Por exemplo, a sequência de base C—G—T é o triplete de DNA para o aminoácido alanina. Se a guanina (G) for substituída pela adenina (A), a sequência se torna C—A—T, que é o código para valina. Se, entretanto, a citosina (C) substitui a timina (T), a sequência se torna C—G—C, que é outro código para alanina, e a sequência de aminoácido transcrito do gene mutado não seria alterada. Por outro lado, se um código de aminoácido sofre mutação para um dos tripletes de término, a

tradução do mRNA mensageiro terminará quando for alcançado este triplete, resultando na síntese de uma proteína encurtada, não funcional.

Considere que uma mutação tenha alterado um único código triplete em um gene, por exemplo, alanina C—G—T mudou para valina C—A—T, de tal modo que então agora ele codifica uma proteína com um aminoácido diferente. Qual efeito esta mutação teria sobre a célula? A resposta depende de em qual sítio no gene ocorreu a mutação. Embora as proteínas sejam compostas de muitos aminoácidos, as propriedades de uma proteína frequentemente dependem de uma região muito pequena da molécula total, tal como o local de ligação de uma enzima. Se a mutação não altera a conformação do local de ligação, pode ter pouca ou nenhuma mudança nas propriedades da proteína. Por outro lado, se a mutação altera o local de ligação, pode ocorrer mudança marcante nas propriedades da proteína.

Quais efeitos as mutações têm sobre o funcionamento de uma célula? Se uma proteína mutada, não funcional, fizer parte de uma reação química que fornece a maior parte da energia química de uma célula, a perda da função da proteína poderia levar à morte da célula. Por outro lado, se a proteína ativa estiver envolvida na síntese de um determinado aminoácido e se a célula poderia também obter esse aminoácido do líquido extracelular, a função celular não seria prejudicada pela ausência da proteína.

Para generalizar, uma mutação pode ter um dos três efeitos sobre a célula: (1) pode provocar uma mudança imperceptível na função celular; (2) pode modificar a função celular, mas ainda ser compatível com o crescimento celular e a replicação e (3) pode levar à morte celular.

Mutações e evolução. As mutações contribuem para a evolução dos organismos. Embora a maioria das mutações resulte em nenhuma mudança ou comprometimento da função celular, um número muito pequeno pode alterar a atividade de uma proteína de modo que ela fique mais, em vez de menos, ativa ou elas podem introduzir um tipo totalmente novo de atividade de proteína na célula. Se um organismo carreando tal gene mutante é capaz de executar alguma função de forma mais efetiva que o organismo sem o gene mutante, o organismo tem melhor chance de se reproduzir e passar o gene mutante a seus descendentes. Por outro lado, se a mutação produz um organismo que funciona de forma menos efetiva que os organismos sem a mutação, é menos provável que esse organismo se reproduza e passe o gene mutante para a frente. Este é o princípio da **seleção natural**. Embora qualquer mutação, se conseguir sobreviver na população, possa provocar apenas uma discreta alteração nas propriedades de uma célula, dado um tempo suficiente, um grande número de pequenas mudanças pode se acumular e induzir mudanças muito maiores na estrutura e na função de um organismo.

3.6 Degradação de proteínas

Até o momento enfatizamos a síntese de proteínas, mas a concentração de uma determinada proteína em uma célula em um dado momento depende não apenas de sua taxa de síntese, mas também de suas taxas de degradação e/ou secreção.

Diferentes proteínas são degradadas em diferentes taxas. Em parte, isto depende da estrutura da proteína, com algumas proteínas tendo maior afinidade por certas enzimas proteolíticas do que outras. Uma proteína desnaturada (desdobrada) é mais rapidamente digerida que uma proteína com sua conformação intacta. As proteínas podem ser direcionadas para degradação pela fixação de um pequeno peptídio, a **ubiquitina**, à proteína. Este peptídio direciona a proteína para um complexo de proteínas conhecido como **proteassomo**, que desdobra a proteína e a quebra em peptídios menores. A degradação é um mecanismo importante para restringir a atividade de uma dada proteína em uma janela específica de tempo.

3.7 Secreção de proteínas

A maioria das proteínas sintetizadas por uma célula permanece nesta, fornecendo estrutura e função para a sobrevida da célula. Algumas proteínas, entretanto, são secretadas para o líquido extracelular, onde atuam como sinais para outras células ou fornecem material para formar a matriz extracelular. As proteínas são grandes moléculas com carga elétrica que não conseguem se difundir pela bicamada lipídica das membranas plasmáticas. Portanto, são necessários mecanismos especiais para inseri-las ou movê-las pelas membranas.

As proteínas destinadas a serem secretadas de uma célula ou a se tornarem proteínas integrais de membrana são reconhecidas durante os primeiros estágios de síntese de proteína. Para tais proteínas, os primeiros 15 a 30 aminoácidos que surgem da superfície do ribossomo atuam como sinal de reconhecimento, conhecido como **sequência sinalizadora** ou peptídio sinalizador.

A sequência sinalizadora se liga a um complexo de proteínas conhecido como partícula de reconhecimento de sinal, que temporariamente inibe o crescimento adicional da cadeia polipeptídica no ribossomo. A partícula de reconhecimento de sinal se liga a uma proteína de membrana específica na superfície do retículo endoplasmático rugoso. Esta ligação reinicia o processo de montagem da proteína e a cadeia polipeptídica crescente é “alimentada” por um complexo de proteínas na membrana do retículo endoplasmático, para dentro do lúmen do retículo (**Figura 3.24**). Ao término da montagem da proteína, as proteínas que serão secretadas se juntam no lúmen do retículo endoplasmático rugoso. As proteínas destinadas a atuar como proteínas integrais de membrana permanecem integradas à membrana do retículo.

No lúmen do retículo endoplasmático, as enzimas removem a sequência sinalizadora da maioria das proteínas, portanto, esta parte não está presente na proteína final. Além disso, grupos de carboidratos são, ocasionalmente, ligados a várias cadeias laterais nas proteínas.

Após estas modificações, as partes do retículo endoplasmático brotam, formando vesículas com as proteínas recém-sintetizadas. Estas vesículas migram para o complexo de Golgi (ver Figura 3.24) e se fundem com as membranas de Golgi.

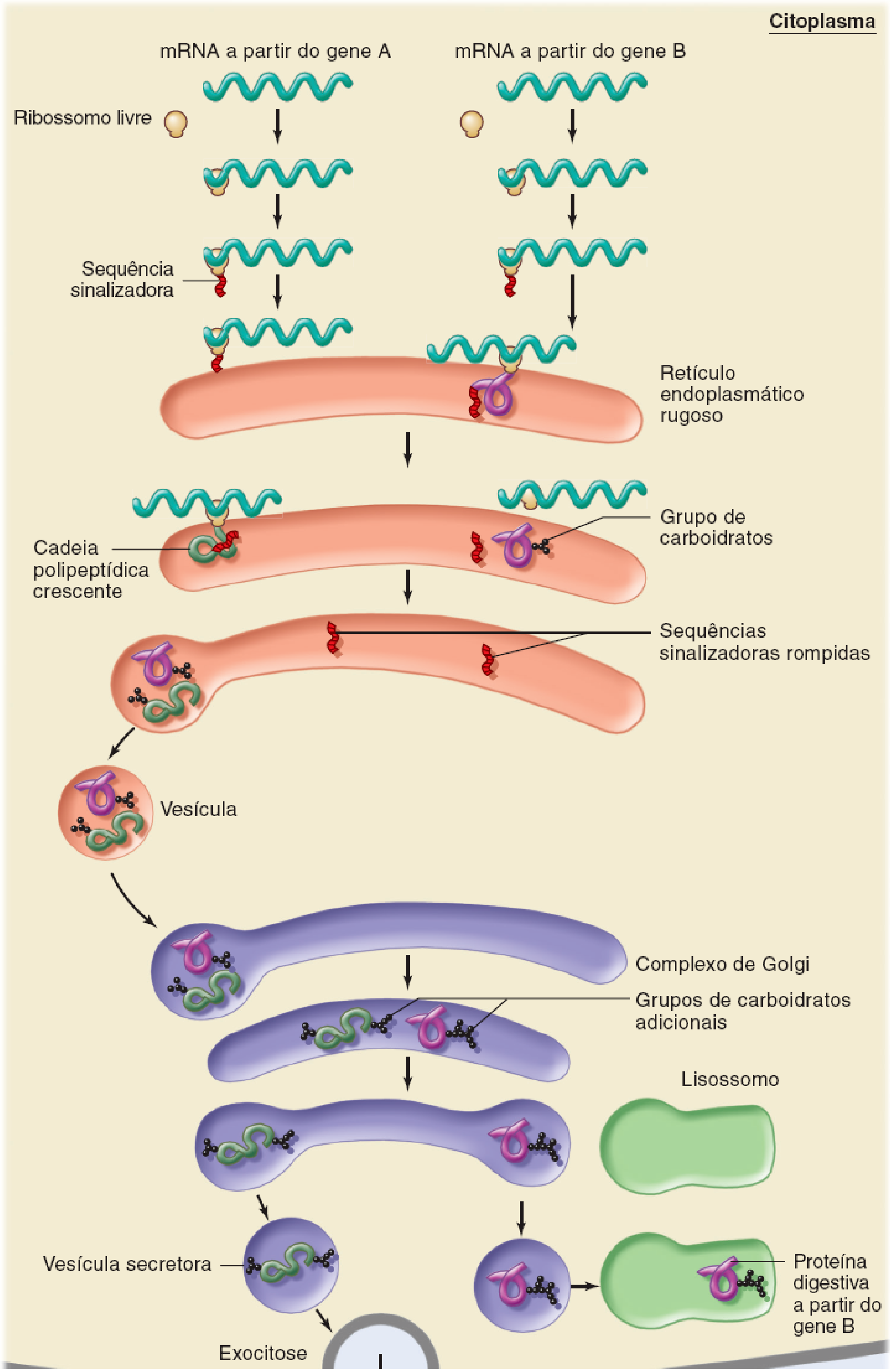




Figura 3.24 Via das proteínas destinadas a serem secretadas pelas células ou transferidas para lisossomos. Um exemplo desta última pode ser uma proteína importante nas funções digestivas na qual uma célula degrada outras moléculas intracelulares.

No complexo de Golgi, a proteína pode sofrer modificações adicionais. Por exemplo, grupos de carboidratos adicionais podem ser acrescentados; esses grupos são costumam ser importantes como locais de reconhecimento dentro da célula.

Enquanto estão no complexo de Golgi, as muitas proteínas diferentes que foram canalizadas nesta organela são classificadas de acordo com seus destinos finais. Esta classificação envolve a ligação de regiões de uma proteína particular a proteínas específicas na membrana de Golgi que estão destinadas a formar vesículas direcionadas para um determinado destino.

Após a modificação e a classificação, as proteínas são acondicionadas em vesículas que brotam da superfície da membrana de Golgi. Algumas dessas vesículas viajam para a membrana plasmática, onde se fundem com a membrana e liberam seu conteúdo para o líquido extracelular, um processo conhecido como exocitose. Outras vesículas podem aportar e se fundir com membranas de lisossomos, liberando enzimas digestivas para dentro desta organela. Proteínas específicas de ancoragem na superfície da membrana onde a vesícula finalmente se funde reconhecem as proteínas específicas na superfície da vesícula.

Por outro lado, se uma proteína não tiver uma sequência sinalizadora, a síntese continua em um ribossomo livre até que a proteína completa seja liberada para o citosol. Estas proteínas não são secretadas, mas são destinadas para atuar dentro da célula. Muitas permanecem no citosol, onde atuam como enzimas, por exemplo, em várias vias metabólicas. Outras são direcionadas para organelas celulares específicas. Por exemplo, proteínas ribossômicas são direcionadas para o núcleo, onde se combinam com o rRNA antes de retornar para o citosol como parte das subunidades ribossômicas. A localização específica de uma proteína é determinada pelos locais de ligação na proteína que se ligam a locais específicos no destino da proteína. Por exemplo, no caso de proteínas ribossômicas, elas se ligam a locais nos poros nucleares que controlam o acesso ao núcleo.

SEÇÃO B | RESUMO

Código genético

I. A informação genética é codificada nas sequências de nucleotídios presentes nas moléculas de DNA. Um único gene contém (a) informação que, via mRNA, determina a sequência de aminoácidos em uma proteína específica ou (b) a informação para formar rRNA, tRNA ou pequenos RNA nucleares, que assistem na montagem da proteína.

II. A informação genética é transferida do DNA para o mRNA no núcleo (transcrição); então o mRNA se desloca para o citoplasma, onde sua informação é usada para sintetizar a proteína (tradução).

III. As "palavras" no código genético do DNA consistem em uma sequência de três bases nucleotídicas que especificam um único aminoácido. A sequência de código de três letras em um gene determina a sequência de aminoácidos em uma proteína. Mais de um triplete pode especificar um dado aminoácido.

Síntese de proteínas

I. O Quadro 3.2 resume as etapas que levam do DNA à síntese de proteína.

II. A transcrição envolve a formação de um RNA transcrito primário pelo pareamento de base com o filamento-molde de DNA contendo um único gene. A transcrição também envolve a remoção de segmentos derivados de íntrons por meio de spliceossomos para formar o mRNA, que se desloca para o citoplasma.

III. A tradução do mRNA ocorre nos ribossomos no citoplasma quando os anticódons nos tRNA, ligados a aminoácidos solitários, fazem pareamento de bases com os códons correspondentes no mRNA.

IV. Os fatores de transcrição de proteína ativam ou reprimem a transcrição de genes específicos ao se ligar a regiões do DNA que interagem com a região do promotor de um gene.

V. Os mutágenos alteram as moléculas de DNA, resultando no acréscimo ou deleção de nucleotídios ou segmentos de DNA. O resultado é uma sequência de DNA alterada conhecida como mutação. Uma mutação pode (a) não provocar uma mudança detectável na função celular, (b) modificar a função da célula, mas ainda ser compatível com o crescimento e a replicação celulares ou (c) levar à morte da célula.

Degradação de proteínas

I. A concentração de uma proteína particular em uma célula depende de (a) taxa da transcrição do gene correspondente; (b) a taxa de iniciação da montagem de proteína em um ribossomo; (c) a taxa na qual o mRNA é degradado; (d) a taxa de digestão de proteínas pelas enzimas associadas com proteassomos e (e) a taxa de secreção, se alguma, da proteína pela célula.

Secreção de proteínas

I. Direcionar uma proteína para secreção depende da sequência sinalizadora de aminoácidos que surgem primeiro de um ribossomo durante a síntese proteica.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

3.4 Código genético

Gene
Genoma
Histonas
Nucleossomos
Sinais de parada
Tradução
Transcrição

3.5 Síntese de proteínas

Anticódon
Códon
Complexo de pré-iniciação
Éxons
Fatores de iniciação
Fatores de transcrição
Filamento-molde
Íntrons
Mutação
Mutágenos
Pré-mRNA
Promotor
Proteoma
RNA de transferência (tRNA)
RNA mensageiro (mRNA)
RNA polimerase
RNA transcrito primário
RNA ribossômico (rRNA)
Seleção natural
Spliceossomo

3.6 Degradação de proteínas

Proteassomo
Ubiquitina

3.7 Secreção de proteínas

Sequência sinalizadora

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva como o código genético no DNA especifica a sequência de aminoácidos em uma proteína.
2. Liste os quatro nucleotídios encontrados no mRNA.
3. Descreva os principais eventos na transcrição de informação genética do DNA para o mRNA.
4. Explique a diferença entre um éxon e um íntron.
5. Qual é a função de um spliceossomo?
6. Identifique o local de montagem da subunidade ribossômica.
7. Descreva a função do tRNA na montagem de proteínas.
8. Descreva os eventos da tradução de proteína que ocorrem na superfície de um ribossomo.
9. Descreva os efeitos dos fatores de transcrição sobre a transcrição do gene.
10. Liste os fatores que regulam a concentração de uma proteína em uma célula.
11. Qual é a função da sequência sinalizadora de uma proteína? Como ela é formada e onde está localizada?
12. Descreva a via que leva à secreção de proteínas das células.

13. Liste os três tipos gerais de efeitos que uma mutação pode exercer sobre a função de uma célula.

Seção C ■ Interações de Proteínas e Ligantes

3.8 Características dos locais de ligação

Nas seções anteriores, aprendemos como o maquinário celular sintetiza e processa as proteínas. Agora vamos voltar nossa atenção a como as proteínas interagem fisicamente uma com a outra e com outras moléculas e íons. Estas interações são fundamentais para quase todos os processos fisiológicos, ilustrando claramente o princípio geral da fisiologia de que os processos fisiológicos são regidos pelas leis da química e da física.

A capacidade de várias moléculas e íons em se ligarem a locais específicos na superfície de uma proteína forma a base para uma ampla variedade de funções das proteínas (consulte o Quadro 2.5 para ter um resumo das funções das proteínas). Um **ligante** é qualquer molécula (incluindo outra proteína) ou íon que está ligado a uma proteína por uma das seguintes forças físicas: (1) atrações elétricas entre grupos com carga oposta ou polarizados no ligante e na proteína ou (2) atrações mais fracas geradas por forças hidrofóbicas entre regiões apolares nas duas moléculas. Estes tipos de ligações não envolvem ligações covalentes; em outras palavras, em geral a ligação é reversível. A região de uma proteína à qual um ligante se liga é conhecida como um **local de ligação** ou um local de ligação de ligante. Uma proteína pode ter vários locais de ligação, cada um específico para um ligante particular, ou pode ter múltiplos locais de ligação para o mesmo ligante. Tipicamente, a ligação de um ligante a uma proteína muda a conformação da proteína. Quando isto acontece, a função específica da proteína pode ser ativada ou inibida, dependendo do ligante. No caso de uma enzima, por exemplo, a mudança na conformação pode tornar a enzima mais ativa até o ligante ser removido.

Especificidade química

Um princípio da física afirma que as forças elétricas entre duas cargas pontuais diminuem exponencialmente com a distância. Embora não seja exatamente equivalente por causa da blindagem pelas moléculas de água, esse princípio pode ser aplicado para cargas dentro da proteína e seus ligantes, também, uma boa ilustração do princípio geral da fisiologia de que os processos fisiológicos são regidos pelas leis da química e da física. As forças hidrofóbicas, ainda mais fracas, atuam apenas entre grupos apolares que estão muito próximos um do outro. Portanto, para um ligante se ligar a uma proteína, o ligante deve estar próximo da superfície da proteína. Esta proximidade ocorre quando o formato do ligante for complementar ao formato do local de ligação da proteína, de modo que os dois se encaixem como peças de um quebra-cabeça, ilustrando a importância do princípio geral da fisiologia que liga a estrutura a função, neste caso, em nível molecular (**Figura 3.25**).

A ligação entre um ligante e uma proteína pode ser tão específica que um local de ligação pode se ligar apenas a um tipo de ligante e nenhum outro. Tal seletividade permite que uma proteína identifique (por ligação) uma molécula particular em uma solução contendo centenas de diferentes moléculas. Esta capacidade de um local de ligação de proteína para ligar ligantes específicos é conhecida como **especificidade química**, porque o local de ligação determina o tipo de substância química que se liga.

No Capítulo 2, descrevemos como a conformação de uma proteína é determinada pela sequência de vários aminoácidos ao longo da cadeia polipeptídica. Consequentemente, as proteínas com diferentes sequências de aminoácidos têm diferentes formatos e, portanto, locais de ligação com diferentes formatos, cada qual com sua própria especificidade química. Como ilustrado na **Figura 3.26**, os aminoácidos que interagem com um ligante em um local de ligação não precisam estar adjacentes um ao outro ao longo da cadeia polipeptídica, porque o dobramento tridimensional da proteína pode aproximar vários segmentos da molécula.

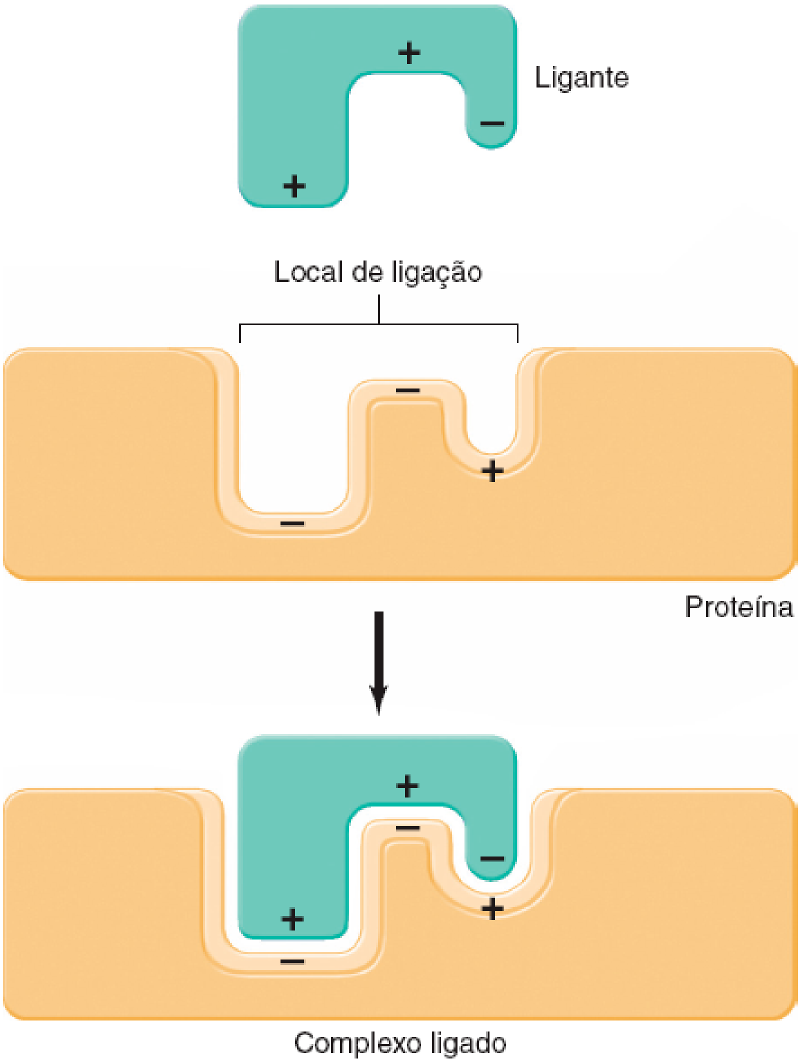


Figura 3.25 Os formatos complementares do ligante e do local de ligação de proteína determinam a especificidade química da ligação.

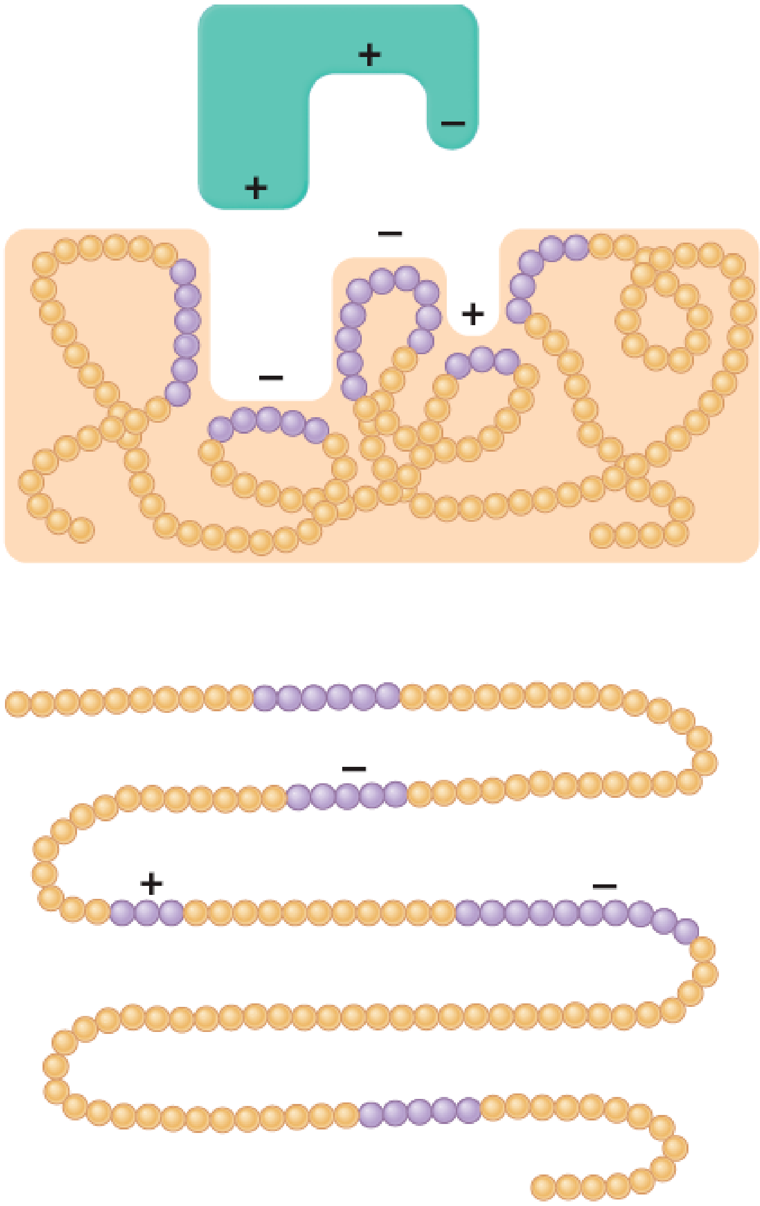


Figura 3.26 Aminoácidos que interagem com o ligante no local de ligação não precisam estar em locais adjacentes ao longo da cadeia peptídica, como indicado neste modelo que mostra o dobramento tridimensional de uma proteína. A cadeia polipeptídica desdobrada aparece no fundo.

Embora alguns locais de ligação tenham uma especificidade química que permite que eles se liguem a apenas um tipo de ligante, outros são menos específicos e podem se ligar a vários ligantes relacionados. Por exemplo, três diferentes ligantes podem se combinar com o local de ligação da proteína X na **Figura 3.27**, porque uma parte de cada ligante é complementar ao formato do local de ligação. Ao contrário, a proteína Y tem maior especificidade química e pode se ligar a apenas um dos três ligantes. É o grau de especificidade das proteínas que determina, em parte, os efeitos colaterais dos fármacos. Por exemplo, um fármaco (ligante) projetado para tratar pressão arterial elevada pode agir ao se ligar e, portanto, ativar algumas proteínas que, por sua vez, ajudam a restaurar a pressão para o valor normal. O mesmo fármaco, entretanto, também pode se ligar em menor grau a outras proteínas, cujas funções podem ser completamente não relacionadas à pressão arterial. Mudar as atividades destas outras proteínas pode levar a efeitos colaterais indesejáveis do medicamento.

Afinidade

A força da ligação ligante-proteína é uma propriedade do local de ligação conhecida como **afinidade**. A afinidade de um local de ligação para um ligante determina a probabilidade de que um ligante ligado deixará a superfície da proteína e retornará para seu estado não ligado. Os locais de ligação que se ligam firmemente ao ligante são chamados de locais de ligação de alta afinidade; os que se ligam com menor intensidade são chamados de locais de ligação de baixa afinidade.

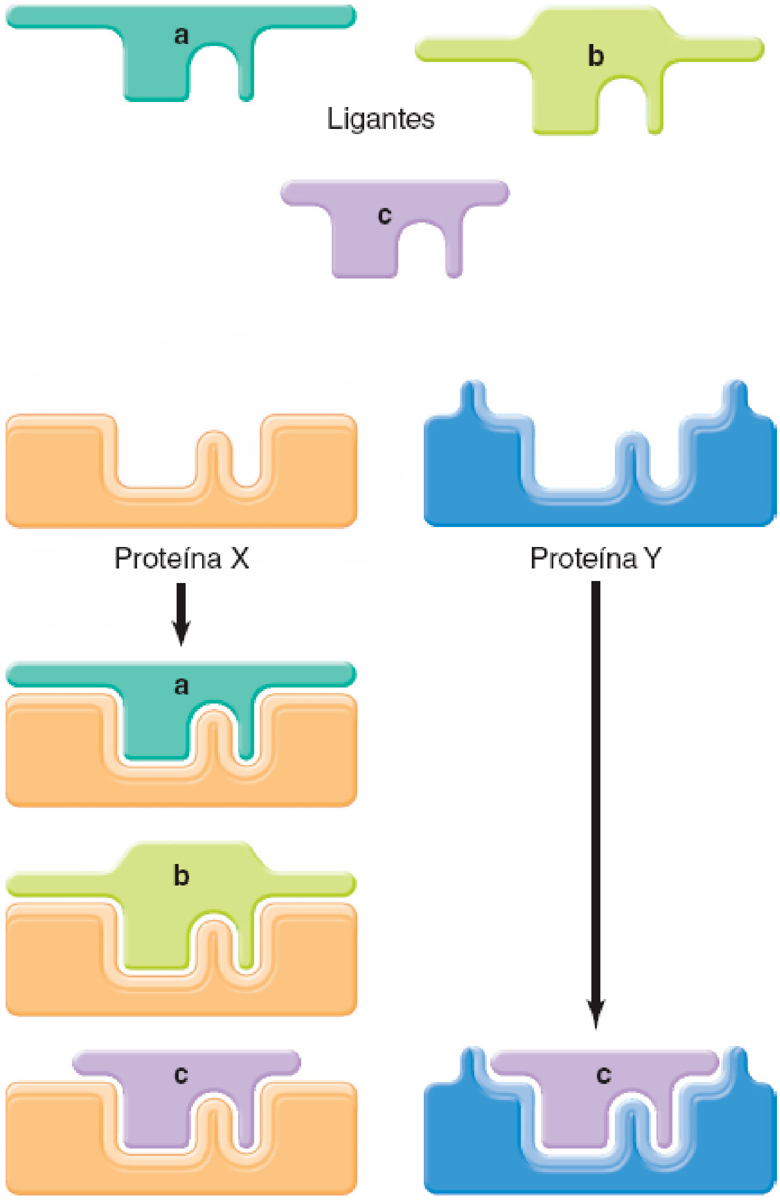


Figura 3.27 A proteína X pode se ligar a todos os três ligantes, que têm estruturas químicas semelhantes. A proteína Y, graças ao formato do seu sítio de ligação, pode se ligar apenas ao ligante c. A proteína Y, portanto, tem maior especificidade química que a proteína X.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Considere que ambas as proteínas X e Y estejam relacionadas com doenças nos humanos. Para qual proteína você acha que seria mais fácil desenvolver um fármaco que atue como o ligante nativo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A afinidade e a especificidade química são duas propriedades diferentes, embora intimamente relacionadas, dos locais de ligação. A especificidade química, como já vimos, depende apenas do formato do local de ligação, enquanto a afinidade depende da força da atração entre a proteína e o ligante. Consequentemente, diferentes proteínas podem ser capazes de se ligar ao mesmo ligante – ou seja, podem ter a mesma especificidade química – mas podem ter diferentes afinidades por aquele ligante. Por exemplo, um ligante pode ter um grupo com carga negativa que se ligaria fortemente a um local contendo uma cadeia lateral de aminoácido com carga positiva, mas se ligaria com menor força a um local de ligação com o mesmo formato, mas sem carga positiva (**Figura 3.28**). Além disso, quanto mais perto as superfícies do ligante e o local de ligação forem um do outro, mais fortes as atrações. Assim, quanto mais o formato do ligante se encaixa no formato do local de ligação, maior a afinidade. Em outras palavras, o formato pode influenciar a afinidade assim como a especificidade química. A afinidade tem grande importância em fisiologia e medicina, porque quando uma proteína tem um local de ligação de alta afinidade para um ligante, é necessária pouca quantidade de ligante para se ligar à proteína. Por exemplo, um fármaco pode agir ao se ligar a uma proteína; se a proteína tem um local de ligação de alta afinidade pelo fármaco, então é, em geral, necessária quantidade muito pequena do fármaco para tratar uma doença. Isto reduz a probabilidade de efeitos colaterais indesejados.

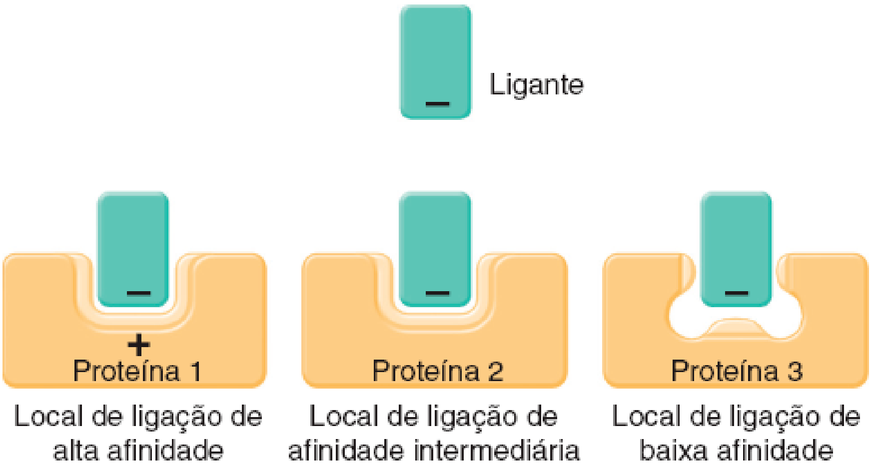


Figura 3.28 Três locais de ligação com a mesma especificidade química, mas diferentes afinidades ao ligante.

Saturação

Um equilíbrio é rapidamente alcançado entre ligantes não ligados (livres) na solução e seus correspondentes locais de ligação a proteína. Em qualquer momento, alguns dos ligantes livres se tornam ligados a locais de ligação não ocupados e alguns dos ligantes ligados são liberados de volta para a solução. Um único local de ligação pode estar ou ocupado ou não ocupado. O termo **saturação** refere-se à fração do total de locais de ligação que estão ocupados em um dado momento. Quando todos os locais de ligação estão ocupados, a população de locais de ligação está 100% saturada. Quando metade dos locais disponíveis está ocupado, o sistema está 50% saturado e assim em diante. Um *único* local de ligação também estaria 50% saturado se estivesse ocupado por um ligante 50% do tempo. A porcentagem de saturação de um local de ligação depende de dois fatores: (1) a concentração de ligante livre (não ligado) na solução e (2) a afinidade do local de ligação para o ligante.

Quanto maior a concentração do ligante, maior a probabilidade de uma molécula ligante encontrar um local de ligação não ocupado e tornar-se ligada. Portanto, a porcentagem de saturação dos locais de ligação aumenta com a maior concentração de ligante até que todos os locais fiquem ocupados (**Figura 3.29**). Considerando que o ligante é uma molécula que exerce um efeito biológico quando se liga a uma proteína, a magnitude do efeito também aumentaria com números crescentes de ligantes ligados até que todos os locais de ligação estivessem ocupados. Aumentos adicionais na concentração do ligante não produziriam nenhum efeito adicional porque não haveria locais adicionais para serem ocupados. Para generalizar, um aumento contínuo na magnitude de um estímulo químico (concentração do ligante) que exerce seus efeitos ao se ligar a proteínas produzirá maior resposta biológica até o ponto no qual os locais de ligação da proteína estejam 100% saturados.

O segundo fator que determina a porcentagem de saturação de um local de ligação é a afinidade do local de ligação. As colisões entre as moléculas em uma solução e uma proteína com um ligante ligado podem deslocar um ligante frouxamente ligado, assim como colidir com um jogador de futebol pode causar uma confusão. Se um local de ligação tem uma alta afinidade por um ligante, mesmo uma concentração reduzida do ligante resultaria em um alto grau de saturação porque, uma vez ligado ao sítio, o ligante não é facilmente deslocado. Um local de baixa afinidade, por outro lado, requer maior concentração do ligante para alcançar o mesmo grau de saturação (**Figura 3.30**). Uma medida da afinidade do local de ligação é a concentração de ligante necessária para produzir 50% de saturação; quanto menor a concentração de ligante necessária para se ligar à metade dos locais de ligação, maior a afinidade do local de ligação (ver Figura 3.30).

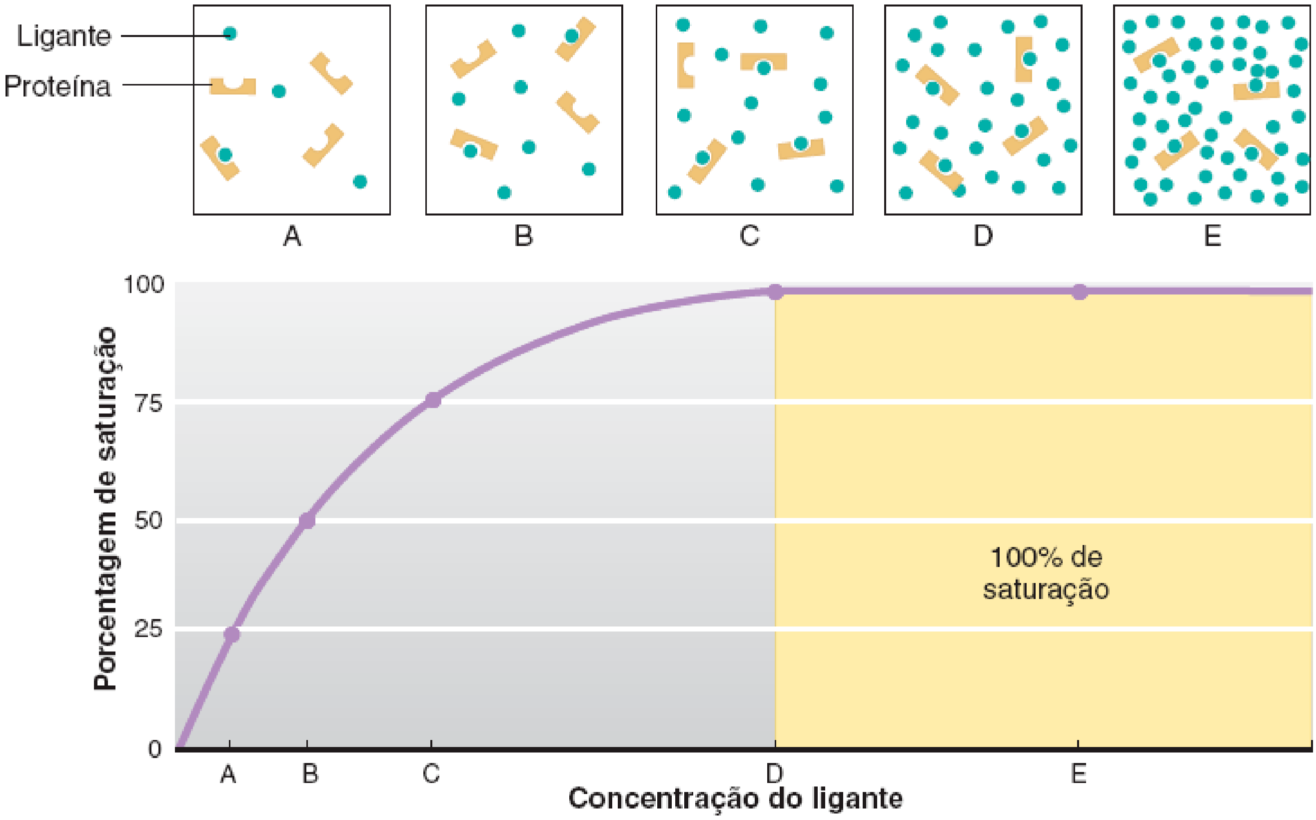


Figura 3.29 Aumentar a concentração do ligante aumenta o número de locais de ligação ocupados – ou seja, aumenta a porcentagem de saturação. A 100% de saturação, todos os locais de ligação estão ocupados, e aumentos na concentração de ligante não aumentam o número de ligações.

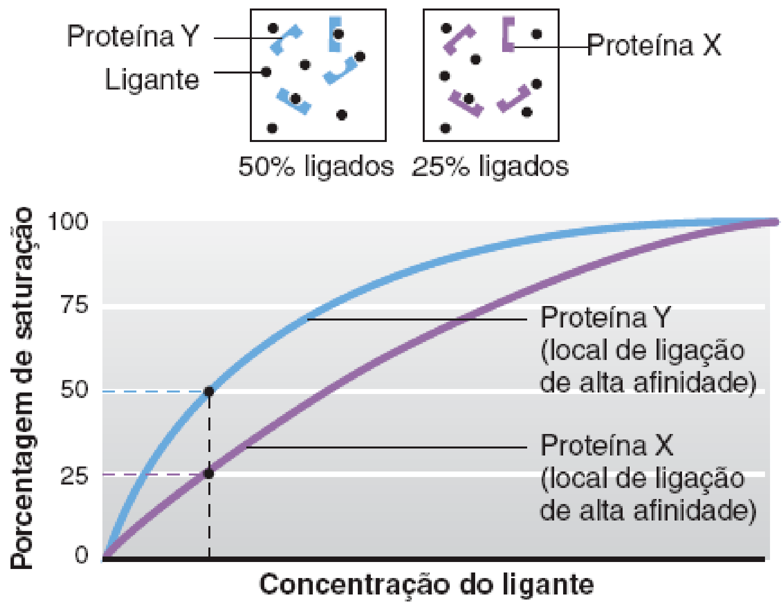


Figura 3.30 Quando duas proteínas diferentes, X e Y, são capazes de se ligar ao mesmo ligante, a proteína com o local de ligação de maior afinidade (proteína Y) tem mais locais ligados em qualquer concentração do ligante até 100% de saturação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Considere que a função da proteína Y no corpo é elevar a pressão arterial na mesma proporção e que da proteína X é reduzir a pressão arterial na mesma proporção. Estes efeitos ocorrem apenas, entretanto, se a proteína se liga ao ligante apresentado nesta figura. Preveja o que poderia acontecer se o ligante fosse administrado a uma pessoa com pressão arterial normal.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Competição

Como já vimos, mais de um tipo de ligante pode se ligar a certos locais de ligação (ver Figura 3.27). Em tais casos, ocorre **competição** entre os ligantes para o mesmo local de ligação. Em outras palavras, a presença de múltiplos ligantes capazes de se

ligar no mesmo local de ligação afeta a porcentagem de sítios de ligação ocupados por qualquer um dos ligantes. Se dois ligantes competidores, A e B, estão presentes, o aumento da concentração de A vai aumentar a quantidade de A que está ligada, reduzindo o número de locais disponíveis para B e reduzindo a quantidade de B que está ligada.

Como resultado da competição, os efeitos biológicos de um ligante podem ser reduzidos pela presença de outro. Por exemplo, muitos fármacos produzem seus efeitos ao competirem com os ligantes naturais do corpo pelos locais de ligação. Ao ocupar os locais de ligação, o fármaco reduz a quantidade de ligante natural que pode estar ligada.

3.9 Regulação das características dos locais de ligação

Como as proteínas estão associadas a praticamente tudo que ocorre em uma célula, os mecanismos para controlar estas funções centralizam no controle da atividade das proteínas. Existem duas formas para controlar a atividade das proteínas: (1) mudar o formato da proteína, o que altera a ligação dos ligantes, e (2), como descrito antes neste capítulo, regular a síntese e degradação da proteína, o que determina os tipos e quantidades de proteínas em uma célula.

Como descrito no Capítulo 2, o formato de uma proteína depende em parte das atrações elétricas entre os grupos carregados ou polarizados em várias regiões da proteína. Portanto, mudança na distribuição da carga ao longo da proteína ou na polaridade das moléculas que a circundam em proximidade vai alterar seu formato. Os dois mecanismos encontrados nas células que alteram seletivamente o formato das proteínas são conhecidos como modulação alostérica e modulação covalente, embora apenas algumas proteínas sejam reguladas por modulação. Muitas proteínas não estão sujeitas a nenhum destes tipos de modulação.

Modulação alostérica

Sempre que um ligante se liga a uma proteína, as forças de atração entre o ligante a proteína alteram o formato da proteína. Por exemplo, à medida que um ligante se aproxima de um local de ligação, estas forças de atração podem fazer com que a superfície do local de ligação se curve para um formato que se aproxime mais do formato da superfície do ligante.

Além disso, à medida que o formato de um local de ligação muda, ele produz mudanças no formato de *outras* regiões da proteína, da mesma forma como puxar uma extremidade de uma corda (a cadeia polipeptídica) faz com que a outra extremidade da corda se mova. Portanto, quando uma proteína tem dois locais de ligação, a ligação não covalente de um ligante a um local pode alterar o formato do segundo local de ligação e, portanto, as características de ligação daquele sítio. Este fenômeno é chamado de **modulação alostérica** (**Figura 3.31A**) e tais proteínas são conhecidas como **proteínas alostéricas**.

Um local de ligação em uma proteína alostérica, conhecido como **local funcional** (ou ativo), produz a função fisiológica da proteína. O outro local de ligação é o **local regulador**. O ligante que se liga ao local regulador é conhecido como **molécula moduladora**, porque sua ligação modula alostericamente o formato, e, consequentemente, a atividade, do local funcional. Aqui novamente é um importante exemplo fisiológico de como a estrutura e a função estão relacionadas em nível molecular.

O local regulador ao qual as moléculas moduladoras se ligam é o equivalente a um interruptor molecular que controla o local funcional. Em algumas proteínas alostéricas, a ligação da molécula moduladora ao local regulador liga o local funcional ao mudar seu formato de modo que possa se ligar ao ligante funcional. Em outros casos, a ligação de uma molécula moduladora desliga o local funcional ao evitar que o local funcional se ligue a seu ligante. Ainda em outros casos, a ligação da molécula moduladora pode reduzir ou aumentar a afinidade do local funcional. Por exemplo, se o local funcional estiver 75% saturado em uma concentração específica do ligante, a ligação da molécula moduladora que diminui a afinidade do local funcional pode diminuir a sua saturação para 50%. Este conceito será especialmente importante quando considerarmos como o dióxido de carbono atua como uma molécula moduladora para reduzir a afinidade da proteína hemoglobina pelo oxigênio (Capítulo 13).

Em resumo, a atividade de uma proteína pode ser aumentada sem mudar a concentração da proteína ou do ligante funcional. Ao controlar a concentração da molécula moduladora, e, portanto, a porcentagem de saturação do local regulador, a atividade funcional de uma proteína alostericamente regulada pode ser aumentada ou reduzida.

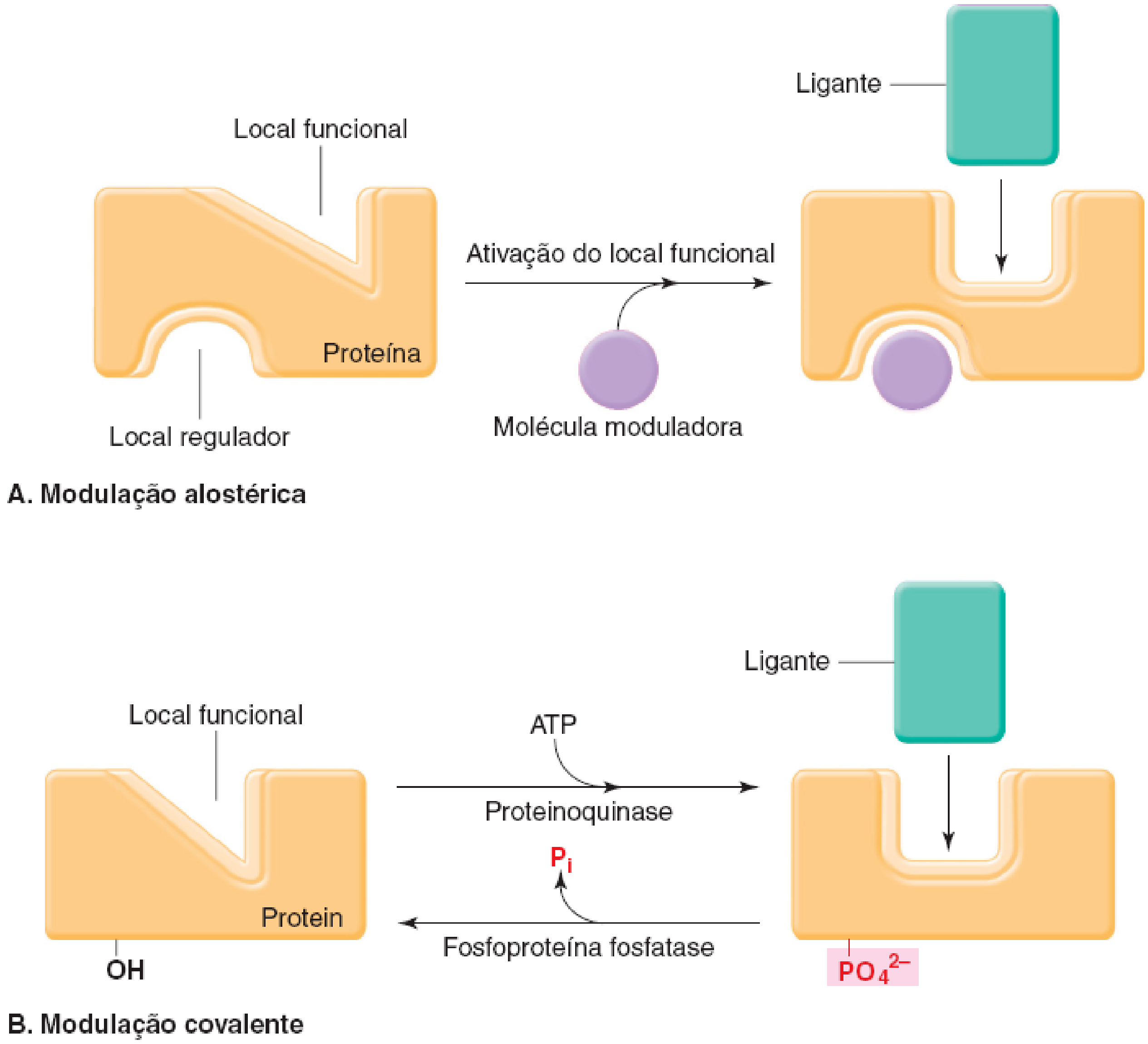


Figura 3.31 A. Modulação alostérica. **B.** Modulação covalente de um local de ligação funcional de uma proteína.

Descrevemos até o momento apenas aquelas interações dos locais de ligação regulador e funcional. Entretanto, existe um modo no qual os locais funcionais podem influenciar um ao outro em certas proteínas. Estas proteínas são compostas por mais de uma cadeia polipeptídica mantida unida por atrações elétricas entre as cadeias. Pode existir apenas um local de ligação, um local de ligação funcional, em cada cadeia. A ligação de um ligante funcional a uma das cadeias, entretanto, pode resultar em uma alteração dos locais de ligação funcionais em outras cadeias. Isto acontece porque a mudança no formato da cadeia que mantém o ligante ligado induz mudança no formato de outras cadeias. A interação dos locais de ligação funcionais de uma proteína multimérica (mais de uma cadeia polipeptídica) é conhecida como **cooperatividade**. Esta interação pode resultar em um aumento progressivo na afinidade para a ligação do ligante à medida que cada vez mais locais estão ocupados. A hemoglobina novamente fornece um exemplo útil. Como foi descrito no Capítulo 2, a hemoglobina é uma proteína composta por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma contendo um local de ligação para o oxigênio. Quando o oxigênio se liga ao primeiro local de ligação, a afinidade dos outros locais para o oxigênio aumenta e isto continua à medida que mais moléculas de oxigênio se ligam a cada cadeia polipeptídica até que todas as quatro cadeias estejam ligadas a uma molécula de oxigênio (ver Capítulo 13 para uma descrição deste processo e sua importância fisiológica).

Modulação covalente

A segunda forma para alterar o formato e, portanto, a atividade de uma proteína é pela ligação covalente de grupamentos químicos carregados a algumas cadeias laterais da proteína. Este fenômeno é conhecido como **modulação covalente**. Na maioria dos casos, um grupo fosfato, que tem uma carga líquida negativa, é covalentemente ligado por uma reação química chamada **fosforilação**, na qual um grupo fosfato é transferido de uma molécula para outra. A fosforilação de uma das cadeias laterais de alguns aminoácidos em uma proteína introduz uma carga negativa naquela região da proteína. Isto altera a distribuição de forças elétricas na proteína e produz mudança na conformação da proteína (**Figura 3.31B**). Se a mudança conformacional afetar um local de ligação, ela mudará as propriedades do local de ligação. Embora o mecanismo seja completamente diferente, os efeitos produzidos por modulação covalente são semelhantes aos efeitos da modulação alostérica, ou seja, um local de ligação funcional

pode ser acionado ou desligado ou a afinidade do local por seu ligante pode ser alterada. Diferentemente da modulação alostérica, que envolve ligação não covalente das moléculas moduladoras, a modulação covalente requer reações químicas nas quais são formadas ligações covalentes.

A maioria das reações químicas no corpo é mediada por uma classe especial de proteínas conhecida como enzimas, cujas propriedades serão discutidas na seção D deste capítulo. Para o momento, basta dizer que as enzimas aceleram a taxa na qual as moléculas reagentes, chamadas substratos, são convertidas em diferentes moléculas chamadas produtos. Duas enzimas controlam a atividade da proteína pela modulação covalente: uma adiciona fosfato e a outra o remove. Qualquer enzima que medeie a fosforilação de proteínas é chamada de **proteinoquinase**. Estas enzimas catalisam a transferência do fosfato de uma molécula de ATP para um grupo hidroxila presente na cadeia lateral de alguns aminoácidos:

$$\text{Proteína} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Proteinoquinase}} \text{Proteína} - \text{PO}_4{}^{2-} + \text{ADP}$$

A proteína e o ATP são substratos da proteinoquinase e a proteína fosforilada e o difosfato de adenosina (ADP) são os produtos da reação.

Também existe um mecanismo para remover o grupo fosfato e retornar a proteína para seu formato original. Esta desfosforilação é feita por uma segunda classe de enzimas conhecidas como **fosfoproteínas fosfatases**:

$$\text{Proteína} — \text{PO}_4{}^{2-} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{fosfatase}]{\text{Fosfoproteína}} \text{Proteína} + \text{HPO}_4{}^{2-}$$

A atividade da proteína dependerá da atividade relativa da quinase e da fosfatase que controla a extensão da fosforilação da proteína. Existem muitas proteinoquinases, cada uma com especificidades para diferentes proteínas e várias quinases podem estar presentes na mesma célula. As especificidades químicas das fosfoproteínas fosfatases são mais amplas; uma única enzima pode desfosforilar muitas proteínas fosforiladas diferentes.

Uma interação importante da modulação alostérica com a covalente resulta do fato de que as proteinoquinases são proteínas alostéricas cuja atividade pode ser controlada por moléculas moduladoras. Portanto, o processo de modulação covalente é por si só indiretamente regulado por mecanismos alostéricos. Além disso, algumas proteínas alostéricas também pode ser modificadas pela modulação covalente.

No Capítulo 5, descreveremos como as atividades celulares podem ser reguladas em resposta a sinais que alteram as concentrações de várias moléculas moduladoras. Estas moléculas moduladoras, por sua vez, alteram atividades de proteínas específicas por meio de modulações alostéricas e covalentes.

SEÇÃO C | RESUMO

Características dos locais de ligação

I. Os ligantes se ligam a proteínas em locais com formatos complementares ao formato do ligante.
II. Os locais de ligação das proteínas têm as propriedades de especificidade química, afinidade, saturação e competição.

Regulação das características dos locais de ligação

I. A função das proteínas em uma célula pode ser controlada regulando o formato da proteína ou as quantidades de proteína sintetizadas e degradadas.
II. A ligação de uma molécula moduladora ao local regulador em uma proteína alostérica altera o formato do local de ligação funcional, portanto, alterando, dessa maneira, suas características de ligação e a atividade da proteína. A atividade das proteínas alostéricas é regulada ao variar as concentrações de suas moléculas moduladoras.
III. As enzimas proteinoquinases catalisam a adição de um grupo fosfato a cadeias laterais de alguns aminoácidos em uma proteína, mudando o formato do local de ligação funcional da proteína e assim alterando a atividade da proteína pela modulação covalente. É necessária uma segunda enzima para remover o grupo fosfato, retornando a proteína a seu estado original.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Liste as quatro características de um local de ligação de proteína.
2. Liste os tipos de forças que mantêm um ligante na superfície de uma proteína.
3. Quais características de um local de ligação determinam sua especificidade química?
4. Sob quais condições pode um único local de ligação ter especificidade química por mais de um tipo de ligante?
5. Quais características de um local de ligação determinam sua afinidade por um ligante?
6. Quais são os dois fatores que determinam a porcentagem de saturação de um local de ligação?
7. Como a atividade de uma proteína alostérica é modulada?
8. Qual a diferença entre a regulação da atividade de proteína por modulação covalente daquela por modulação alostérica?

3.8 Características dos locais de ligação

Afinidade
Competição
Especificidade química
Ligante
Local de ligação
Saturação

3.9 Regulação de características dos locais de ligação

Cooperatividade
Fosfoproteínas fosfatases
Fosforilação
Local funcional
Logal regulador
Modulação alostérica
Modulação covalente
Molécula moduladora
Proteínas alostéricas
Proteinoquinase

Seção D ■ Reações Químicas e Enzimas

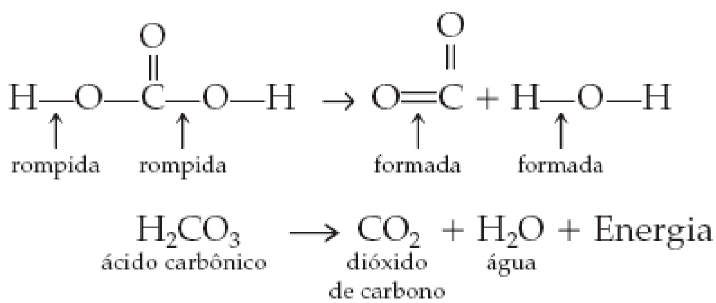
Até o momento, discutimos a síntese e a regulação das proteínas. Nesta seção, descrevemos algumas das principais funções das proteínas, especificamente aquelas que são relacionadas com a facilitação das reações químicas.

Milhares de reações químicas ocorrem a cada instante em todo o corpo; este processo coordenado de mudança química é chamado de *metabolismo* (grego, "mudança"). O **metabolismo** envolve a síntese e a degradação de moléculas orgânicas necessárias para a estrutura e função celulares e a liberação de energia química usada para funções celulares. A síntese de moléculas orgânicas pelas células é chamada de **anabolismo** e sua degradação, **catabolismo**. Por exemplo, a síntese de um triglicerídio é uma reação anabólica, enquanto a degradação de um triglicerídio a glicerol e ácidos graxos é uma reação catabólica.

As moléculas orgânicas no corpo sofrem transformação contínua à medida que algumas moléculas são degradadas enquanto outras do mesmo tipo estão sendo sintetizadas. Do ponto de vista molecular, nenhuma pessoa é a mesma ao meio-dia como às 8 da manhã, porque mesmo durante este curto período de tempo, algumas das estruturas do corpo foram degradadas e substituídas por moléculas recém-sintetizadas. Em um adulto saudável, a composição do corpo está em um estado estável no qual as taxas anabólicas e catabólicas para a síntese e a degradação da maioria das moléculas são iguais. Em outras palavras, a homeostasia é alcançada como resultado de um equilíbrio entre anabolismo e catabolismo.

3.10 Reações químicas

As reações químicas envolvem (1) a ruptura de ligações químicas nas moléculas reagentes, seguida pela (2) criação de novas ligações químicas para formar as moléculas do produto. Considere, por exemplo, uma reação química que ocorre no sangue nos pulmões, que permite que os pulmões livrem o corpo do dióxido de carbono. Na reação a seguir, o ácido carbônico é transformado em dióxido de carbono e água. Duas das ligações químicas no ácido carbônico são rompidas, e as moléculas do produto são formadas pelo estabelecimento de duas novas ligações entre pares diferentes de átomos:



Como os conteúdos de energia dos reagentes e produtos são usualmente diferentes, e como existe uma lei fundamental da física de que a energia não pode ser criada nem destruída, a energia deve ser ou adicionada ou liberada durante a maioria das reações químicas. Por exemplo, a ruptura do ácido carbônico em dióxido de carbono e água libera energia porque o ácido carbônico tem maior teor energético do que a soma do teor energético do dióxido de carbono e água.

A energia liberada toma a forma de calor, ou seja, a energia do maior movimento molecular, que é medida em unidades de calorias. Uma **caloria** (1 cal) é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 g de água 1°C. As energias associadas com a maioria das reações químicas são muitos milhares de calorias por mol e são descritas na forma de **quilocalorias** (1 kcal = 1.000 cal).

Determinantes das taxas (velocidades) de reação

A velocidade de uma reação química (em outras palavras, quantas moléculas do produto formadas por unidade de tempo) pode ser determinada ao medir a variação na concentração de reagentes ou produtos por unidade de tempo. Quanto mais rápido a concentração do produto aumenta ou a concentração do reagente reduz, maior a velocidade da reação. Quatro fatores influenciam a velocidade da reação: concentração do reagente, energia de ativação, temperatura e presença de um catalisador.

Quanto menor a concentração dos reagentes, mais lenta a reação simplesmente porque existem menos moléculas disponíveis para reagir e a probabilidade de dois reagentes se encontrarem é baixa. De outra forma, quanto maior a concentração dos reagentes, mais rápida a velocidade de reação.

Considerando as mesmas concentrações iniciais de reagentes, entretanto, nem todas as reações ocorrem na mesma velocidade. Cada tipo de reação química tem sua própria velocidade característica, que depende do que se chama de energia de ativação para a reação. Para que ocorra uma reação química, as moléculas reagentes devem adquirir energia suficiente, a **energia de ativação**, para superar a repulsão mútua dos elétrons ao redor dos átomos em cada molécula. A energia de ativação não afeta a diferença no conteúdo energético entre os reagentes e os produtos finais porque a energia de ativação é liberada quando os produtos são formados.

Como os reagentes adquirem a energia de ativação? Na maioria das reações metabólicas que vamos analisar, os reagentes obtêm a energia de ativação quando colidem com outras moléculas. Se a energia de ativação necessária para uma reação for grande, então a probabilidade de uma dada molécula reagente adquirir esta quantidade de energia será pequena e a velocidade de reação será lenta. Assim, quanto maior a energia de ativação necessária, mais lenta será a velocidade de uma reação química.

A temperatura é o terceiro fator que influencia as velocidades de reação. Quando maior a temperatura, mais rápido as moléculas se movem e maior o seu impacto quando colidem. Portanto, uma razão para o aumento da temperatura aumentar a velocidade de reação é que os reagentes têm melhor chance de adquirir energia de ativação suficiente tal que quando colidem as ligações podem ser rompidas ou formadas. Além disso, moléculas que se movem mais rápido colidem mais frequentemente.

Um **catalisador** é uma substância ou molécula que interage com um ou mais reagentes ao alterar a distribuição de energia entre as ligações químicas dos reagentes, resultando em redução na energia de ativação necessária para transformar reagentes em produtos. Os catalisadores também podem se ligar a dois reagentes e, portanto, trazê-los a uma grande proximidade e em uma orientação que facilite sua interação; isso também reduz a energia de ativação. Como é necessário menos energia de ativação, uma reação seguirá em uma velocidade mais rápida na presença de um catalisador. A composição química de um catalisador não é alterada pela reação, de tal modo que *uma única molécula catalisadora pode atuar repetidamente para catalisar a conversão de muitas moléculas reagentes em produtos*. Além disso, um catalisador não altera a diferença no teor energético dos reagentes e produtos.

Reações reversíveis e irreversíveis

Toda reação química é, em teoria, reversível. Os reagentes são convertidos em produtos (chamamos isso de "reação para a frente ou direta") e os produtos são convertidos em reagentes (uma "reação reversa"). A reação geral é uma **reação reversível**:

$$\text{Reagentes} \underset{\text{inversa}}{\overset{\text{direta}}{\rightleftharpoons}} \text{Produtos}$$

À medida que a reação progride, a velocidade da reação direta diminui conforme a concentração dos reagentes diminui. Simultaneamente, a velocidade da reação inversa aumenta à medida que a concentração das moléculas de produto aumenta. Consequentemente, a reação alcançará um estado de **equilíbrio químico** no qual as velocidades de reação direta e inversa são iguais. Neste ponto, não existe mais mudança nas concentrações de reagentes ou produtos mesmo se os reagentes continuarem a ser convertidos em produtos e os produtos convertidos em reagentes.

Considere nosso exemplo anterior no qual o ácido carbônico se degrada em dióxido de carbono e água. Os produtos desta reação, dióxido de carbono e água, também se recombinam para formar ácido carbônico.

Isto ocorre fora dos pulmões e é um meio para transportar CO_2 de forma segura no sangue em um estado não gasoso.

$$CO_2 + H_2O + \text{Energia} \rightleftharpoons H_2CO_3$$

O ácido carbônico tem um teor energético maior que a soma das energias contidas no dióxido de carbono e água, portanto, a energia deve ser adicionada às últimas moléculas para formar ácido carbônico. Esta energia não é energia de ativação, mas é uma parte integral do balanço energético. Esta energia pode ser obtida, junto com a energia de ativação, por meio de colisões com outras moléculas.

Quando o equilíbrio químico tiver sido alcançado, a concentração dos produtos não precisa ser igual à concentração dos reagentes, mesmo se as velocidades de reação direta e inversa forem iguais. A proporção de concentração de produto para a concentração de reagente no equilíbrio depende da quantidade de energia liberada (ou adicionada) durante a reação. Quanto mais energia liberada, menor a probabilidade de as moléculas do produto serem capazes de obter esta energia e sofrerem reação inversa para formar novamente os reagentes. Portanto, em tal caso, a proporção da concentração de produto para a concentração de reagente no equilíbrio químico será grande. Se não houver diferença no teor energético dos reagentes e produtos, suas concentrações serão iguais no equilíbrio.

Assim, embora todas as reações químicas sejam reversíveis em alguma extensão, as reações que liberam grandes quantidades de energias são consideradas **reações irreversíveis** porque quase todas as moléculas reagentes são convertidas em moléculas dos produtos quando é alcançado o equilíbrio químico. A energia liberada em uma reação determina o grau no qual a reação é reversível ou irreversível. Esta energia não é a energia de ativação e não determina a velocidade da reação, que é direcionada pelos quatro fatores discutidos anteriormente. O **Quadro 3.3** resume as características das reações reversíveis e irreversíveis.

Lei da ação das massas

As concentrações dos reagentes e produtos são muito importantes para determinar não apenas as velocidades das reações diretas e inversas, mas também a direção na qual a reação resultante segue – se os reagentes ou produtos estão se acumulando em um dado momento.

Quadro 3.3	Características de reações químicas reversíveis e irreversíveis.
Reações reversíveis	$A + B \rightleftharpoons C + D$ + pequena quantidade de energia No equilíbrio químico, as concentrações de produtos são apenas um pouco maiores que as concentrações dos reagentes
Reações irreversíveis	$E + F \rightleftharpoons G + H$ + grande quantidade de energia No equilíbrio químico, quase todas as moléculas reagentes foram convertidas no produto

Considere a seguinte reação reversível que alcançou o equilíbrio químico:

$$\underset{\text{Reagentes}}{A + B} \underset{\text{inversa}}{\overset{\text{direta}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Produtos}}{C + D}$$

Se, neste ponto, aumentarmos a concentração de um dos reagentes, a velocidade da reação direta aumentará e levará a maior formação de produtos. Ao contrário, aumentando a concentração de uma das moléculas dos produtos direcionará a reação na direção reversa, aumentando a formação de reagentes. A direção na qual a reação resultante está ocorrendo também pode ser alterada ao *reduzir* a concentração de um dos participantes. Portanto, reduzir a concentração de um dos produtos direciona a reação resultante na direção para frente porque reduz a velocidade da reação reversa sem mudar a velocidade da reação direta.

O efeito das concentrações de reagente e produto na direção na qual a reação total segue é conhecido como **lei da ação das massas**. A ação de massa é um grande fator determinante que controla a direção na qual as vias metabólicas seguem porque as reações no corpo raramente alcançam o equilíbrio químico. Mais tipicamente, novas moléculas reagentes são adicionadas e moléculas dos produtos são simultaneamente removidas por outras reações.

3.11 Enzimas

A maioria das reações químicas no corpo, se feitas em um tubo de teste com apenas os reagentes e produtos presentes, prosseguiria em velocidades muito lentas porque elas têm grande energia de ativação. Para alcançar as velocidades de reação rápida observadas nos organismos vivos, os catalisadores devem reduzir as energias de ativação. Estes catalisadores particulares são chamados de **enzimas**. As enzimas são moléculas de proteínas, de tal modo que uma enzima pode ser definida como um catalisador proteico. (Embora algumas moléculas de RNA tenham atividade catalítica, o número de reações que catalisam é muito pequeno, então vamos restringir o termo enzima para catalisadores proteicos.)

Para funcionar, uma enzima deve entrar em contato com os reagentes, que são chamados de **substratos** no caso de reações mediadas por enzimas. O substrato se liga à enzima, formando um complexo enzima-substrato, que então se quebra para liberar produtos e a enzima. A reação entre a enzima e o substrato pode ser escrita assim:

S	+	E	⇌	ES	⇌	P	+	E
Substrato		Enzima		Complexo enzima-substrato		Produto		Enzima

No final da reação, a enzima está livre para sofrer a mesma reação com moléculas de substratos adicionais. O efeito geral é acelerar a conversão do substrato em produto, com a enzima agindo como catalisador. Uma enzima aumenta ambas as velocidades de reação direta e reversa de uma reação e não muda o equilíbrio químico que é alcançado no final.

A interação de substrato e enzima tem todas as características descritas anteriormente para a ligação de um ligante a um local de ligação em uma proteína, especificidade, afinidade, competição e saturação. A região da enzima onde o substrato se liga é conhecida como **local ativo** da enzima (um termo equivalente a "local de ligação"). O formato da enzima na região do local ativo fornece a base para a especificidade química da enzima. Foram propostos dois modelos para descrever a interação de uma enzima com seu(s) substrato(s). Em um, a enzima e o(s) substrato(s) se encaixam em uma configuração "chave e fechadura". Em outro modelo, o substrato induz mudança de forma no local ativo da enzima, o que resulta em uma interação de ligação muito específica (modelo de encaixe induzido), um bom exemplo da dependência da função sobre a estrutura em nível proteico (**Figura 3.32**).

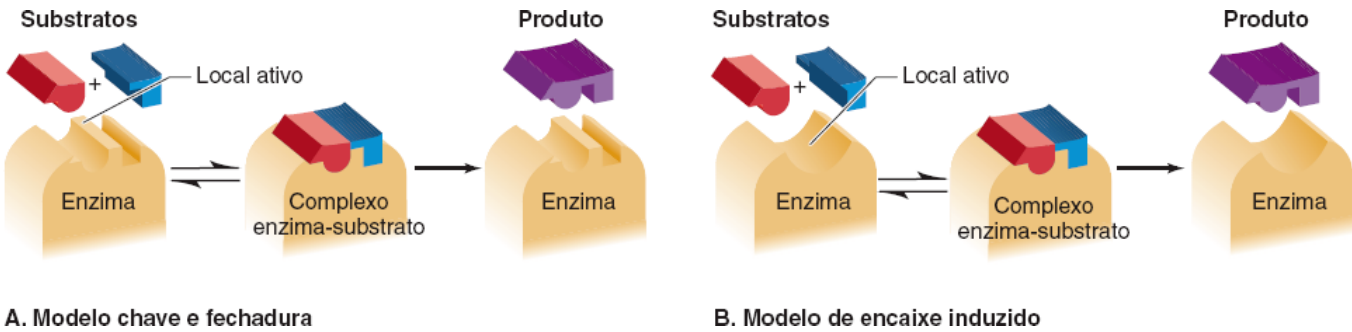


Figura 3.32 Ligação de um substrato ao local ativo de uma enzima catalisa a formação dos produtos. De M. S. Silberberg, Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change, 3rd ed., p. 701. The McGraw-Hill Companies, Inc., New York.

Uma típica célula expressa muitos milhares de enzimas diferentes, cada uma capaz de catalisar uma diferente reação química. Em geral, as enzimas são denominadas ao adicionar o sufixo *-ase* ao nome ou do substrato ou ao tipo de reação que a enzima catalisa. Por exemplo, a reação na qual o ácido carbônico é degradado em dióxido de carbono e água é catalisada pela enzima **anidrase carbônica**.

A atividade catalítica de uma enzima pode ser extremamente grande. Por exemplo, uma molécula de anidrase carbônica pode catalisar a conversão de cerca de 100.000 moléculas de substrato para produtos em um segundo— O **Quadro 3.4** lista as principais características das enzimas.

Cofatores

Muitas enzimas são inativas sem pequenas quantidades de outras substâncias conhecidas como **cofatores**. Em alguns casos, o cofator é um oligoelemento, como magnésio, ferro, zinco ou cobre. A ligação de um dos metais a uma enzima altera a sua conformação de modo que ela pode interagir com o substrato; esta é uma forma de modulação alostérica. Como apenas algumas moléculas de enzima precisam estar presentes para catalisar a conversão de grandes quantidades de substrato em produto, quantidades muito pequenas destes oligoelementos são suficientes para manter a atividade enzimática.

Quadro 3.4	Características das enzimas.
Uma enzima não sofre mudança química global como consequência da reação que catalisa	
A ligação do substrato a um local ativo da enzima tem todas as características – especificidade, afinidade, competição e saturação – de um ligante se ligando a uma proteína	
Uma enzima aumenta a velocidade de uma reação química, mas não faz ocorrer uma reação que não ocorreria na sua ausência	
Algumas enzimas aumentam as velocidades direta e reversa de uma reação química e assim não alteram o equilíbrio químico finalmente alcançado. Elas apenas aumentam a velocidade na qual o equilíbrio é alcançado	
Uma enzima reduz a energia de ativação de uma reação, mas não altera a quantidade líquida de energia que é adicionada ou liberada pelos reagentes no curso da reação	

Em outros casos, o cofator é uma molécula orgânica que participa diretamente como um dos substratos na reação e, neste caso, o cofator é chamado de **coenzima**. As enzimas que requerem coenzimas catalisam reações nas quais uns poucos átomos (p. ex., hidrogênio, grupos acetila ou metila) são removidos ou adicionados a um substrato. Por exemplo,

$$\text{R—2H} + \text{Coenzima} \xrightarrow{\text{Enzima}} \text{R} + \text{Coenzima—2H}$$

O que distingue uma coenzima de um substrato ordinário é o destino da coenzima. Em nosso exemplo, os dois átomos de hidrogênio transferidos para a coenzima podem então ser transferidos da coenzima para outro substrato com a ajuda de uma segunda enzima. Esta segunda reação converte a coenzima de volta para sua forma original de modo que ela fica disponível para aceitar mais dois átomos de hidrogênio. Uma única coenzima pode agir várias vezes para transferir fragmentos moleculares de uma reação para outra. Portanto, assim como os cofatores metálicos, apenas pequenas quantidades de coenzimas são necessárias para manter as reações enzimáticas nas quais elas participam.

As coenzimas são derivadas de vários membros de uma classe especial de nutrientes conhecida como **vitaminas**. Por exemplo, as coenzimas **NAD^+** (dinucleotídio adenina nicotinamida) e **FAD** (dinucleotídio adenina flavina) são derivadas das vitaminas B niacina e riboflavina, respectivamente. Como veremos, elas têm funções significantes no metabolismo energético ao transferir hidrogênio de um substrato para outro.

3.12 Regulação de reações mediadas por enzimas

A velocidade de uma reação mediada por enzima depende da concentração do substrato e da concentração e atividade (definida posteriormente nesta seção) da enzima que catalisa a reação. A temperatura corporal normalmente é quase constante, de tal modo que mudanças na temperatura não alteram diretamente as velocidades das reações metabólicas. Aumentos na temperatura corporal podem ocorrer durante a febre, entretanto, e ao redor do tecido muscular durante o exercício; tais aumentos na temperatura aumentam as velocidades de todas as reações metabólicas, incluindo as catalisadas por enzimas, nos tecidos afetados.

Concentração de substrato

A concentração de substrato pode ser alterada como um resultado de fatores que alteram o suprimento de um substrato de fora de uma célula. Por exemplo, podem ocorrer mudanças na sua concentração sanguínea devido a mudanças na dieta ou na taxa de absorção de substrato a partir do trato intestinal. A concentração intracelular do substrato também pode ser alterada por reações celulares que usam o substrato, e reduzem sua concentração ou sintetizam o substrato, aumentando sua concentração.

A velocidade de uma reação mediada por enzima aumenta à medida que a concentração do substrato aumenta, como é ilustrado na **Figura 3.33**, até alcançar uma velocidade máxima, que permanece constante apesar de aumentos subsequentes na concentração do substrato. A velocidade máxima é alcançada quando a enzima é saturada com o substrato, ou seja, quando o local de ligação ativo de cada molécula da enzima está ocupado por uma molécula do substrato.

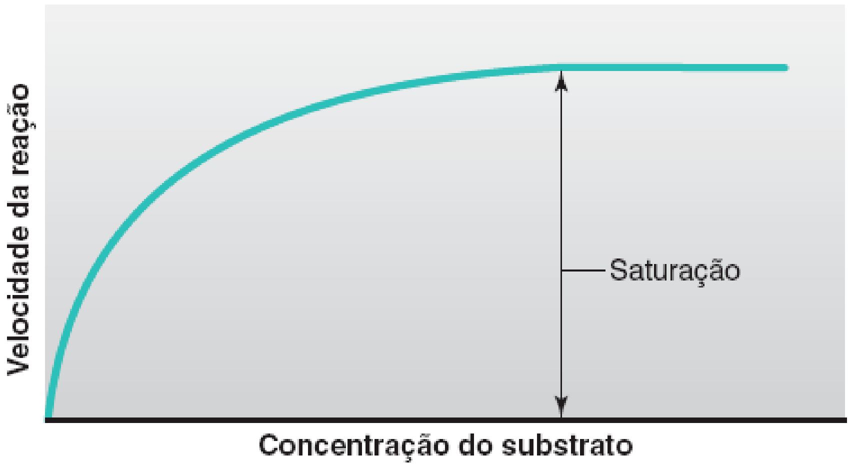


Figura 3.33 Velocidade de uma reação catalisada por enzima como uma função da concentração do substrato.

Concentração da enzima

Em qualquer concentração de substrato, incluindo as concentrações de saturação, a velocidade de uma reação mediada por enzima pode ser aumentada ao elevar a concentração da enzima. Na maioria das reações metabólicas, a concentração do substrato é muito maior do que a concentração da enzima disponível para catalisar a reação. Portanto, se o número de moléculas da enzima é dobrado, o dobro de locais ativos estará disponível para se ligar ao substrato e o dobro de moléculas de substrato será convertido no produto (**Figura 3.34**). Algumas reações seguem mais rápido em algumas células do que em outras porque existem mais moléculas da enzima.

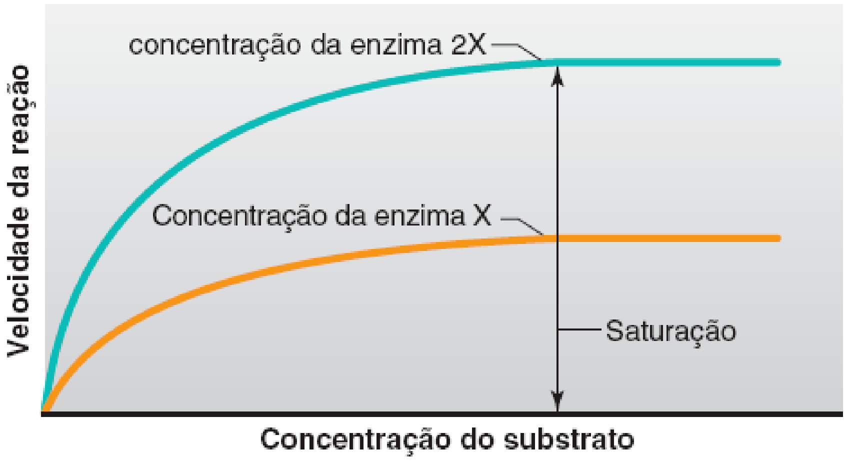


Figura 3.34 Velocidade de uma reação catalisada por enzima como uma função da concentração do substrato em duas concentrações da enzima, X e 2X. A concentração 2X da enzima é duas vezes a concentração X da enzima, resultando em uma reação que segue duas vezes mais rápido em qualquer concentração de substrato.

Para mudar a concentração de uma enzima, ou a taxa de síntese da enzima ou a taxa de degradação da enzima deve ser alterada. Como as enzimas são proteínas, isto envolve mudar as taxas de síntese ou degradação de proteínas.

Atividade enzimática

Além de mudar a velocidade de reações mediadas por enzimas ao mudar a *concentração* do substrato ou da enzima, a velocidade também pode ser alterada ao mudar a **atividade enzimática**. Uma mudança na atividade enzimática ocorre quando a modulação alostérica ou covalente altera as propriedades (p. ex., a estrutura) do local ativo da enzima. Tal modulação altera a velocidade na qual o local de ligação converte o substrato em produto, a afinidade do local de ligação para o substrato, ou ambos.

A **Figura 3.35** ilustra o efeito de aumentar a afinidade de um local ativo de enzima sem mudar a concentração do substrato ou da enzima. Se a concentração do substrato for menor que a concentração de saturação, a maior afinidade do local de ligação da enzima resulta em maior número de locais ativos ligados ao substrato e, consequentemente, aumento na velocidade da reação.

A regulação do metabolismo através do controle da atividade enzimática é um processo extremamente complexo porque, em muitos casos, mais de um agente pode alterar a atividade de uma enzima (**Figura 3.36**). As moléculas moduladoras que alteram alostericamente as atividades enzimáticas podem ser moléculas de produto de outras reações celulares. O resultado é que as taxas globais do metabolismo podem se ajustar para cumprir várias demandas metabólicas. Ao contrário, a modulação covalente da atividade enzimática é mediada pelas enzimas proteinoquinase que são, elas próprias, ativadas por vários sinais químicos que a célula recebe de, por exemplo, um hormônio.

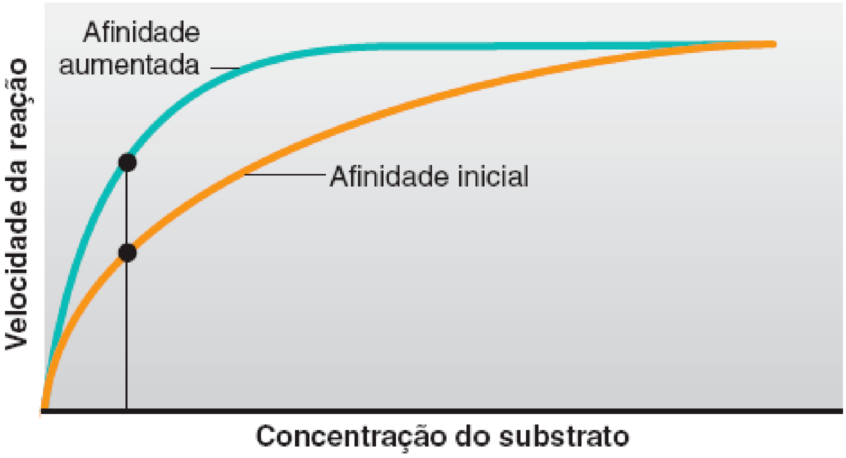


Figura 3.35 Em uma concentração constante do substrato, aumentar a afinidade de uma enzima a seu substrato pela modulação alostérica ou covalente aumenta a velocidade da reação mediada pela enzima. Observe que o aumento da afinidade da enzima não aumenta a velocidade máxima de reação mediada pela enzima.

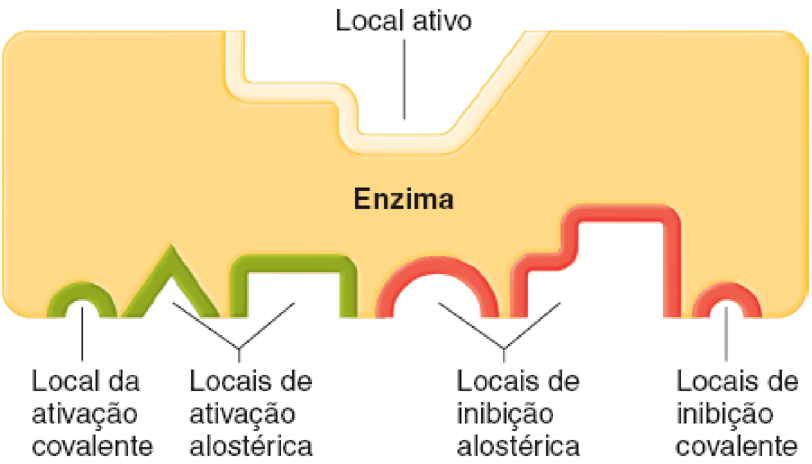


Figura 3.36 Em uma única enzima, múltiplos locais podem modular a atividade enzimática e, portanto, a velocidade da reação, por ativação ou inibição alostérica e covalente.

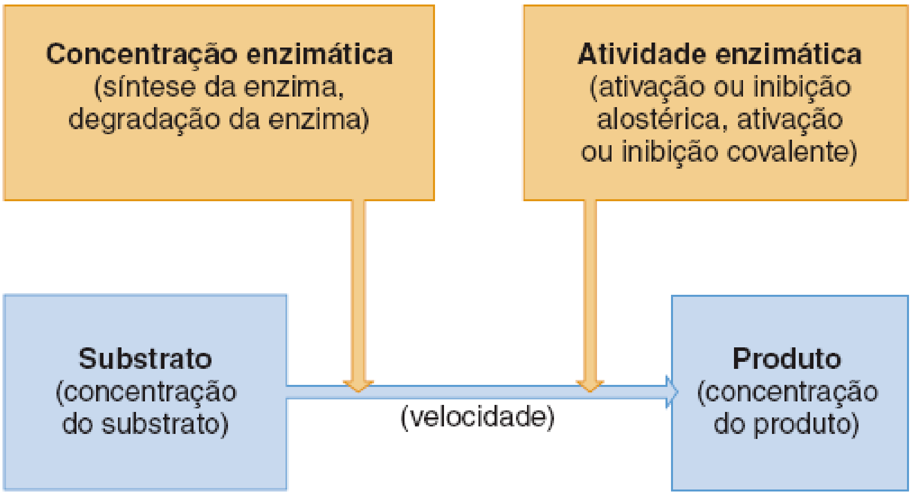


Figura 3.37 Fatores que afetam a velocidade das reações mediadas por enzimas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que aconteceria em uma reação mediada por enzima se o produto formado fosse usado ou convertido imediatamente a outro produto pela célula?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A**Figura 3.37** resume os fatores que afetam a velocidade de uma reação mediada por enzima.

3.13 Reações multienzimáticas

A sequência de reações mediadas por enzimas que leva à formação de um produto particular é conhecida como **via metabólica**. Por exemplo, as 19 reações que degradam a glicose em dióxido de carbono e água constituem a via metabólica para o catabolismo da glicose, um processo homeostático chave que regula a disponibilidade de energia em todas as células. Cada reação produz apenas uma pequena mudança na estrutura do substrato. Por tal sequência de pequenas etapas, uma estrutura química complexa como a glicose pode ser degradada nas estruturas moleculares relativamente simples, dióxido de carbono e água.

Considere uma via metabólica contendo quatro enzimas (e_1, e_2, e_3 e e_4) e levando a partir de um substrato A inicial para o produto final E, por meio de uma série de intermediários B, C e D:

$$A \overset{e_1}{\rightleftharpoons} B \overset{e_2}{\rightleftharpoons} C \overset{e_3}{\rightleftharpoons} D \xrightarrow{e_4} E$$

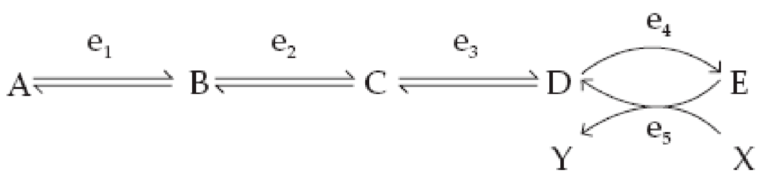
A irreversibilidade da última reação não é importante para o momento. Pela ação da massa, aumentar a concentração de A levará a um aumento na concentração de B (desde que e_1 já não esteja saturada com substrato) e assim em diante até ocorrer, eventualmente, um aumento na concentração do produto final E.

Como diferentes enzimas têm diferentes concentrações e atividades, seria extremamente improvável que as velocidades de reação de todas estas etapas fossem exatamente as mesmas. Consequentemente, é provável que uma etapa seja mais lenta que as

outras. Esta etapa é conhecida como **reação limitante da velocidade** em uma via metabólica. Nenhuma das reações que ocorre depois na sequência, incluindo a formação do produto final, pode seguir mais rapidamente do que a reação limitante da velocidade porque seus substratos são fornecidos pelas etapas anteriores. Ao regular a concentração ou a atividade da enzima limitante da velocidade, a velocidade do fluxo por toda a via pode ser aumentada ou reduzida. Assim, não é necessário alterar todas as enzimas em uma via metabólica para controlar a velocidade na qual o produto final é produzido.

As enzimas limitantes de velocidade são, frequentemente, os locais de regulação alostérica ou covalente. Por exemplo, se a enzima e_2 é limitante de velocidade na via descrita, e se o produto final E inibe a atividade de e_2, ocorre **inibição pelo produto final** (**Figura 3.38**). À medida que a concentração do produto aumenta, a inibição da formação de produto adicional aumenta. Tal inibição, que é uma forma de retroalimentação negativa (Capítulo 1), ocorre frequentemente nas vias sintéticas nas quais a formação do produto final é efetivamente desligada quando não está sendo utilizada. Isto evita o acúmulo excessivo desnecessário do produto final e contribui para o equilíbrio homeostático do produto.

O controle da atividade enzimática também pode ser crítico para *reverter* uma via metabólica. Considere a via que estamos discutindo, ignorando a presença da inibição pelo produto final da enzima e_2. A via é composta de três reações reversíveis medidas por e_1, e_2 e_3, seguidas por uma reação irreversível mediada pela enzima e_4. E pode ser convertido em D, entretanto, se a reação estiver acoplada à degradação simultânea de uma molécula que libere grandes quantidades de energia. Em outras palavras, uma etapa irreversível pode ser "revertida" por uma via alternativa, usando uma segunda enzima e seu substrato para fornecer a grande quantidade da energia necessária. Duas de tais reações irreversíveis de alta energia são indicadas pelas setas curvadas para enfatizar que duas enzimas separadas estão envolvidas nas duas direções:



A direção do fluxo pela via pode ser regulada ao controlar a concentração e/ou atividades de e_4 e e_5. Se e_4 for ativada e e_5 for inibida, o fluxo seguirá de A para E; enquanto a inibição de e_4 e ativação de e_5 produzirá o fluxo de E para A.

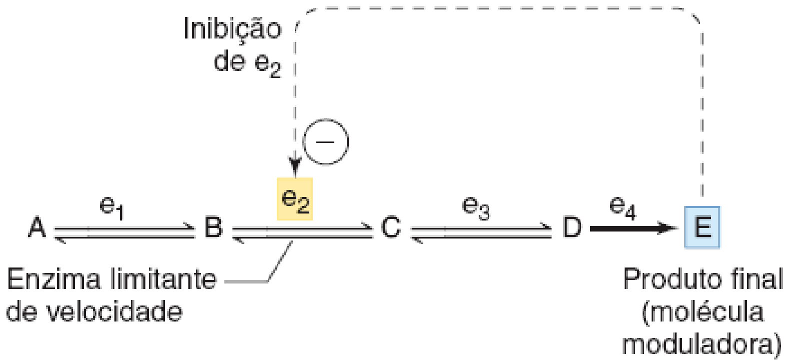
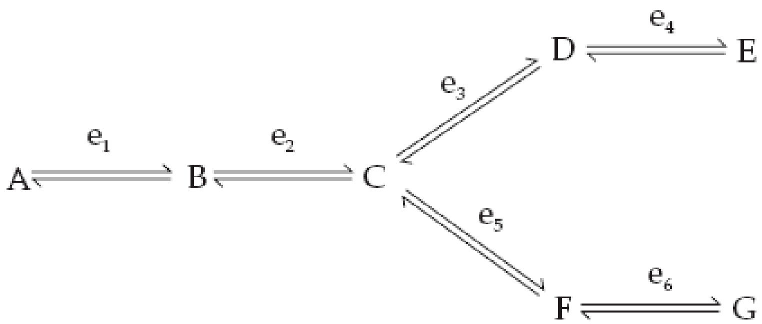


Figura 3.38 Inibição pelo produto final, da enzima limitante de velocidade em uma via metabólica. O produto final E se torna a molécula moduladora que produz a inibição da enzima e_2.

Outra situação envolvendo o controle diferencial de várias enzimas surge quando existe uma ramificação em uma via metabólica. Um único metabólito C pode ser o substrato para mais de uma enzima, como ilustrado pela via:



Alterar concentração e/ou atividades de e_3 e e_5 regula o fluxo do metabólito C através das duas ramificações da via.

Considerando as milhares de reações que ocorrem no corpo e as permutações e combinações de possíveis pontos de controle, o resultado geral é incrível. Os detalhes da regulação das muitas vias metabólicas em nível enzimático estão além do escopo deste livro. No restante deste capítulo, vamos considerar apenas (1) as características gerais das vias pelas quais as células obtêm energia e (2) as principais vias pelas quais os carboidratos, gorduras e proteínas são degradados e sintetizados.

SEÇÃO D | RESUMO

Nos adultos, as taxas (velocidades) nas quais as moléculas orgânicas são continuamente sintetizadas (anabolismo) e degradadas (catabolismo) são aproximadamente iguais.

Reações químicas

I. A diferença no teor energético dos reagentes e produtos é a quantidade de energia (medida em calorias) liberada ou adicionada durante uma reação.
II. A energia liberada durante uma reação química é liberada como calor ou transferida para outras moléculas.
III. Os fatores que podem alterar a velocidade de uma reação química são concentrações dos reagentes, energia de ativação, temperatura e catalisadores.
IV. A energia de ativação necessária para iniciar a ruptura das ligações químicas em uma reação é geralmente adquirida por meio das colisões entre as moléculas.
V. Os catalisadores aumentam a velocidade de uma reação ao reduzir a energia de ativação.
VI. O Quadro 3.3 lista as características das reações reversíveis e irreversíveis.
VII. A direção geral na qual uma reação segue pode ser alterada, de acordo com a lei de ação das massas, por aumentos ou reduções nas concentrações dos reagentes ou produtos.

Enzimas

I. Quase todas as reações químicas no corpo são catalisadas por enzimas, cujas principais características estão resumidas no Quadro 3.4.
II. Algumas enzimas precisam de pequenas concentrações de cofatores para atividade.
   a. A ligação de cofatores de oligoelementos mantém a conformação do local de ligação da enzima de modo que ela seja capaz de se ligar ao substrato.
   b. As coenzimas, derivadas das vitaminas, transferem pequenos grupos de átomos de um substrato para outro. A coenzima é regenerada durante essas reações e pode fazer seu trabalho várias vezes.

Regulação de reações mediadas por enzimas

I. As velocidades das reações mediadas por enzimas podem ser modificadas por mudanças na temperatura, concentração de substrato, concentração de enzima e atividade enzimática. A atividade enzimática é alterada por modulação alostérica ou covalente.

Reações multienzimáticas

I. A velocidade de formação de produto em uma via metabólica pode ser controlada por modulação alostérica ou covalente da enzima que medeia a reação limitante de velocidade na via. O produto final atua frequentemente como molécula moduladora, inibindo a atividade da enzima limitante da velocidade.
II. Uma etapa "irreversível" em uma via metabólica pode ser revertida com o uso de duas enzimas, uma para a reação direta e uma para a direção inversa via outra reação que gere energia.

SEÇÃO D | TERMOS-CHAVE

Anabolismo
Catabolismo
Metabolismo

3.10 Reações químicas

Caloria
Catalisador
Energia de ativação
Equilíbrio químico
Lei da ação das massas
Quilocalorias
Reações irreversíveis
Reação reversível

3.11 Enzimas

Anidrase carbônica
Coenzima
Cofatores
Enzimas

FAD
Local ativo
NAD^+
Substratos
Vitaminas

3.12 Regulação de reações mediadas por enzimas

Atividade enzimática

3.13 Reações multienzimáticas

Inibição pelo produto final
Reação limitante da velocidade
Via metabólica

SEÇÃO D | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Como as moléculas adquirem a energia de ativação necessária para uma reação química?
2. Liste os quatro fatores que influenciam a velocidade de uma reação química e afirme se o aumento do fator aumentará ou reduzirá a velocidade da reação.
3. Quais características de uma reação química a tornam reversível ou irreversível?
4. Liste cinco características das enzimas.
5. Qual a diferença entre um cofator e uma coenzima?
6. As coenzimas são derivadas de qual classe de nutrientes?
7. Por que pequenas concentrações de coenzimas são suficientes para manter a atividade da enzima?
8. Liste as três maneiras para alterar a velocidade de uma reação mediada por enzima.
9. Como uma “etapa irreversível” em uma via metabólica pode ser revertida?

Seção E ■ Vias Metabólicas

O funcionamento de uma célula depende de sua capacidade de extrair e usar a energia química nas moléculas orgânicas introduzidas no Capítulo 2 e discutidas no resto deste capítulo. Por exemplo, quando, na presença de oxigênio, uma célula degrada a glicose para gerar dióxido de carbono e água, é liberada energia. Parte desta energia está na forma de calor, mas uma célula não pode usar a energia térmica para realizar suas funções. O resto da energia é transferido para o trifosfato do nucleotídio adenosina (ATP), que é composto por uma molécula adenina, uma molécula de ribose e três grupos fosfato (**Figura 3.39**).

O ATP é a molécula primária que armazena energia transferida pela degradação de carboidratos, gorduras e proteínas. A energia liberada das moléculas orgânicas é usada para adicionar grupos fosfato à molécula de adenosina. Esta energia armazenada pode então ser liberada pela hidrólise:

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + P_i + H^+ + \text{Energia}$$

Os produtos da reação são difosfato de adenosina (ADP), fosfato inorgânico (P_i) e H^+. Entre outras coisas, a energia liberada a partir da hidrólise do ATP é usada pelas células para (1) a produção de força e movimento, como na contração muscular; (2) o transporte ativo de moléculas pelas membranas e (3) a síntese de moléculas orgânicas usadas nas estruturas e funções celulares.

As células usam três vias metabólicas diferentes, mas ligadas, para transferir a energia liberada a partir da degradação de moléculas de nutrientes para o ATP. Elas são conhecidas como (1) glicólise, (2) o ciclo de Krebs e (3) a fosforilação oxidativa (**Figura 3.40**). Na seção a seguir, vamos descrever as principais características destas três vias, incluindo a localização das enzimas da via em uma célula, a contribuição relativa de cada via para a produção de ATP, os locais de formação de dióxido de carbono e uso de oxigênio e as moléculas-chave que entram e deixam cada via. Posteriormente, no Capítulo 16, vamos nos referir a essas vias quando descrevermos a fisiologia do equilíbrio energético no corpo humano.

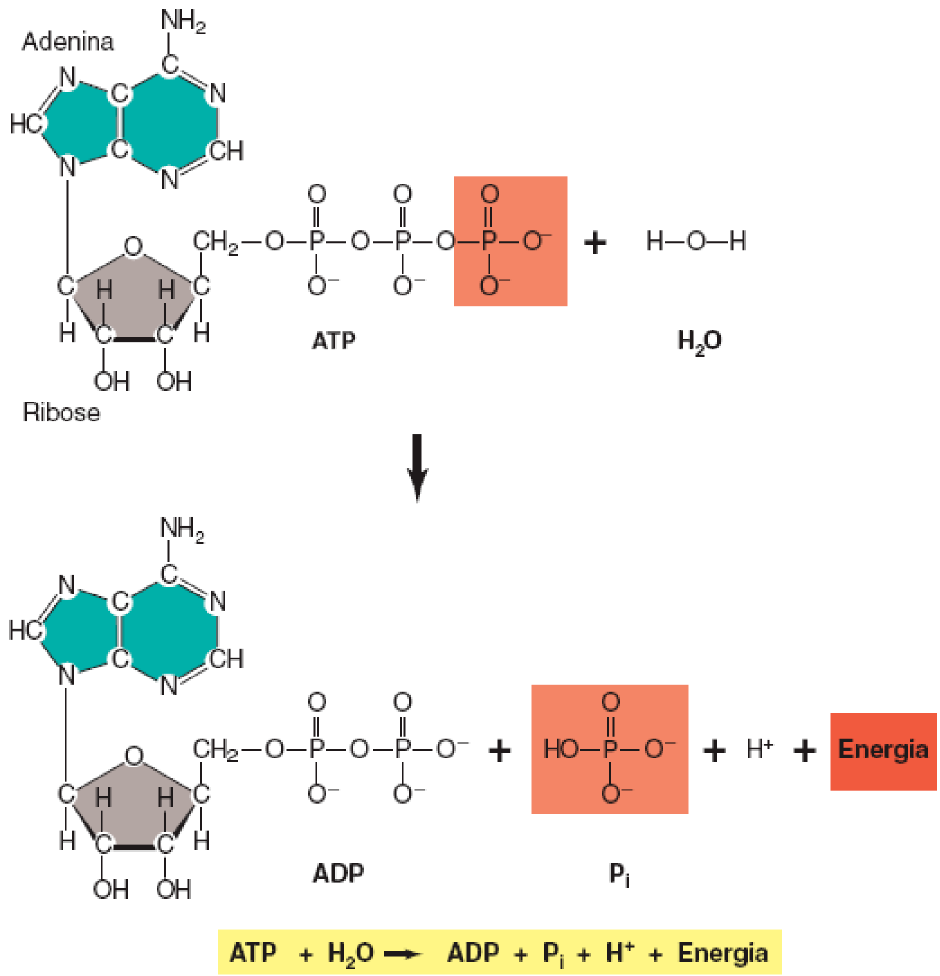


Figura 3.39 Estrutura química do ATP. Sua degradação a ADP e P_i é feita com a liberação de energia.

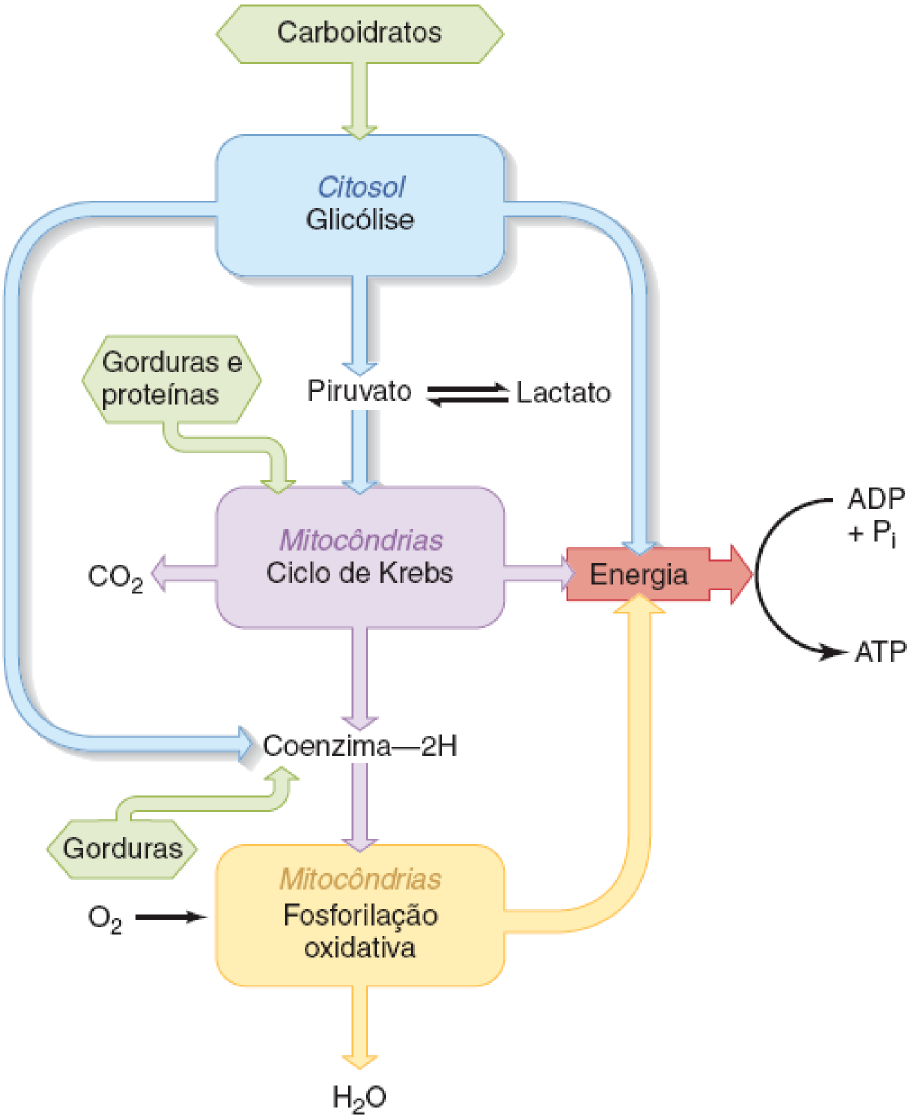


Figura 3.40 Vias ligando a energia liberada do catabolismo de moléculas de nutrientes para a formação de ATP.

Vários fatos devem ser observados na Figura 3.40. Primeiro, a glicólise opera apenas nos carboidratos. Segundo, todas as categorias de nutrientes macromoleculares – carboidratos, gorduras e proteínas – contribuem para a produção do ATP via ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. Terceiro, as mitocôndrias são locais do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa. Finalmente, uma importante generalização para ter em mente é que a glicólise pode ocorrer na presença ou na ausência de oxigênio, enquanto o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa exigem oxigênio.

3.14 Transferência de energia celular

Glicólise

A **glicólise** é uma via que cataboliza parcialmente os carboidratos, primariamente a glicose. Ela consiste em 10 reações enzimáticas que convertem uma molécula de glicose de seis carbonos em duas moléculas de três carbonos de **piruvato**, a forma ionizada do ácido pirúvico (**Figura 3.41**). As reações produzem um ganho líquido de duas moléculas de ATP e quatro átomos de hidrogênio, sendo dois transferidos para NAD^+ e dois liberados como íons hidrogênio:

$$\text{Glicose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P}_i + 2\ \text{NAD}^+ \rightarrow 2\ \text{Piruvato} + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{NADH} + 2\ \text{H}^+ + 2\ \text{H}_2\text{O}$$

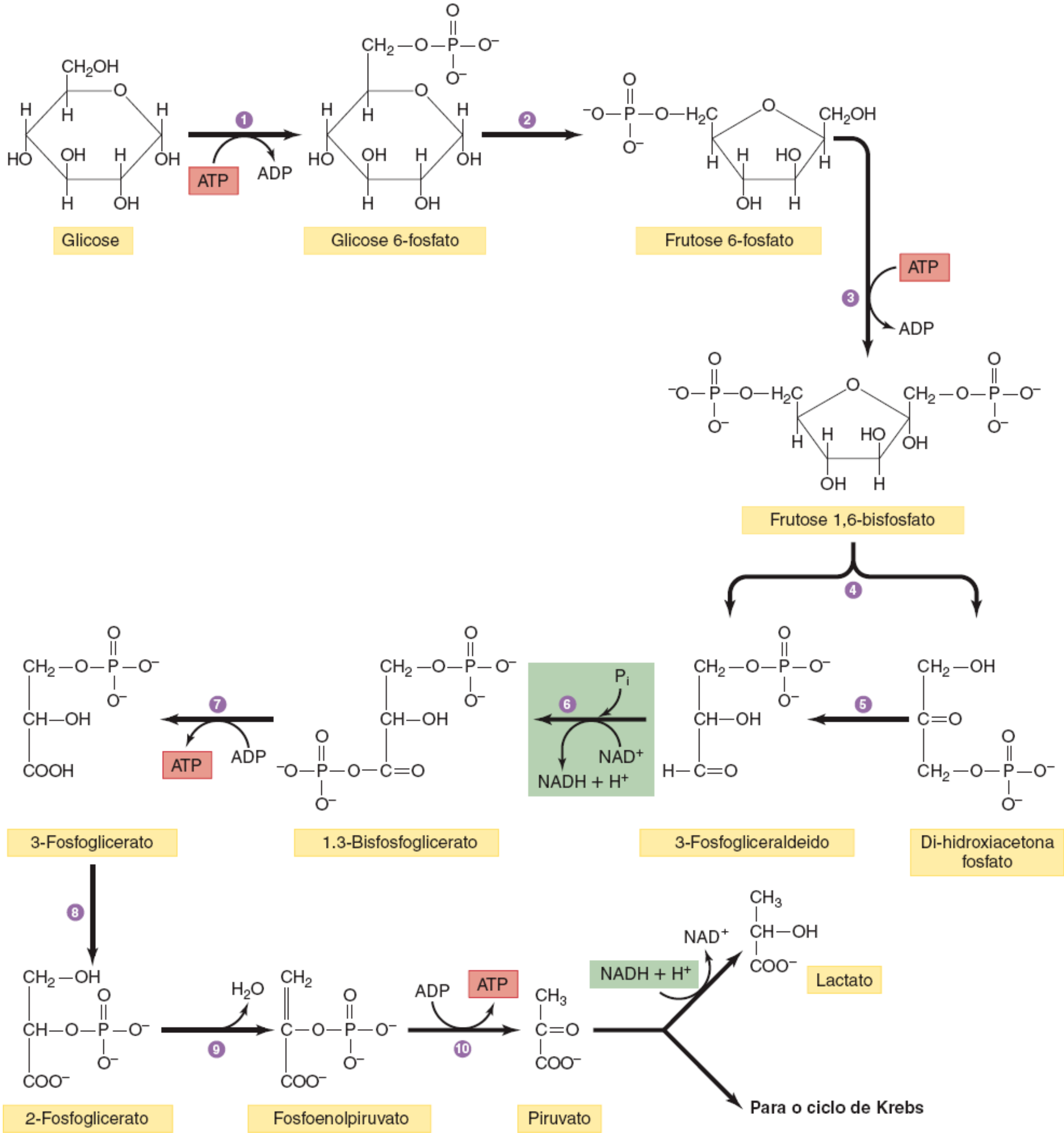


Figura 3.41 Via glicolítica. Durante a glicólise, cada molécula de glicose que entra na via produz uma síntese líquida de duas moléculas de ATP. Note que, no pH existente no corpo, os produtos produzidos pelas várias etapas glicolíticas existem na forma ionizada, aniônica (piruvato, por exemplo). Eles são, na realidade, produzidos como ácidos (ácido pirúvico, por exemplo) que então se ionizam. O piruvato é convertido em lactato ou entra no ciclo de Krebs; a produção de lactato é aumentada quando a demanda de ATP das células aumenta, como durante um exercício. *Nota*: Começando com a etapa 5, duas moléculas de cada intermediário estão presentes mesmo se apenas uma é apresentada para facilitar.

Estas 10 reações, *nenhuma das quais utiliza o oxigênio molecular*, ocorrem no citosol. Note (ver Figura 3.41) que todos os intermediários entre a glicose e o produto final piruvato contêm um ou mais grupos fosfato ionizados. As membranas plasmáticas são impermeáveis a tais moléculas altamente ionizadas; portanto, estas moléculas permanecem presas dentro da célula.

As etapas iniciais na glicólise (reações 1 e 3) *usam* cada uma, em vez de produzir, uma molécula de ATP para formar os intermediários fosforilados. Além disso, note que a reação 4 divide um intermediário de seis carbonos em duas moléculas de três carbonos e a reação 5 converte uma destas moléculas de três carbonos na outra. Assim, ao final da reação 5, temos duas moléculas de 3-fosfogliceraldeído derivadas de uma molécula de glicose. Tenha em mente que, a partir deste ponto, estão envolvidas *duas* moléculas de cada intermediário.

A primeira formação de ATP na glicólise ocorre durante a reação 7, na qual um grupo fosfato é transferido para ADP para formar ATP. Como existem dois intermediários neste ponto, a reação 7 produz duas moléculas de ATP, cada uma de cada

intermediário. Nesta reação, o mecanismo para produzir ATP é conhecido como **fosforilação em nível de substrato** porque o grupo fosfato é transferido de uma molécula de substrato para ADP.

Uma fosforilação em nível de substrato semelhante de ADP ocorre durante a reação 10, na qual, novamente, são formadas duas moléculas de ATP. Assim, as reações 7 e 10 geram um total de quatro moléculas de ATP para cada molécula de glicose que entra na via. Existe um ganho líquido, entretanto, de apenas duas moléculas de ATP durante a glicólise porque duas moléculas de ATP são usadas nas reações 1 e 3.

O produto final da glicólise, o piruvato, pode seguir em uma de duas direções. Se o oxigênio estiver presente – ou seja, se existem condições **aeróbicas** – muito do piruvato pode entrar no ciclo de Krebs e ser degradado em dióxido de carbono, como descrito na seção a seguir. O piruvato também é convertido em **lactato** (a forma ionizada de ácido láctico) por uma única reação mediada por enzima. Nesta reação (**Figura 3.42**) dois átomos de hidrogênio derivados de $NADH^+ + H^+$ são transferidos para cada molécula de piruvato para formar lactato e NAD^+ é regenerado. Estes hidrogênios são originalmente transferidos para NAD^+ durante a reação 6 da glicólise, então a coenzima NAD^+ transfere hidrogênio entre as duas reações durante a glicólise. A reação global para a degradação da glicose a lactato é

$$\text{Glicose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{P}_i \rightarrow 2\ \text{Lactatos} + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{H}_2\text{O}$$

Como foi afirmado no parágrafo anterior, sob condições aeróbicas, parte do piruvato não é convertida em lactato, mas, em vez disso, entra no ciclo de Krebs. Portanto, o mecanismo descrito para regenerar NAD^+ a partir de $NAD^+ + H^+$ ao formar lactato não ocorre em grande extensão. Os hidrogênios do NADH são transferidos para o oxigênio durante a fosforilação oxidativa, regenerando NAD^+ e produzindo H_2O, como descrito em detalhes na discussão que se segue.

Na maioria das células, a quantidade de ATP produzida pela glicólise a partir de uma molécula de glicose é muito menor que a quantidade formada sob condições aeróbicas pelas duas outras vias de geração de ATP – o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa. Em casos especiais, entretanto, a glicólise supre a maior parte – ou até todo – ATP da célula. Por exemplo, os eritrócitos têm as enzimas para glicólise, mas não têm mitocôndrias, que são necessárias para as outras vias. Toda a produção do seu ATP ocorre, portanto, por glicólise. Também, alguns tipos de músculos esqueléticos contêm quantidade considerável de enzimas glicolíticas, mas poucas mitocôndrias. Durante intensa atividade muscular, a glicólise fornece a maior parte do ATP nestas células e está associada à produção de grandes quantidades de lactato. Apesar destas exceções, a maioria das células não tem concentrações suficientes de enzimas glicolíticas ou glicose suficiente pela fornecer pela glicólise apenas as altas taxas de produção de ATP necessárias para satisfazer suas exigências energéticas.

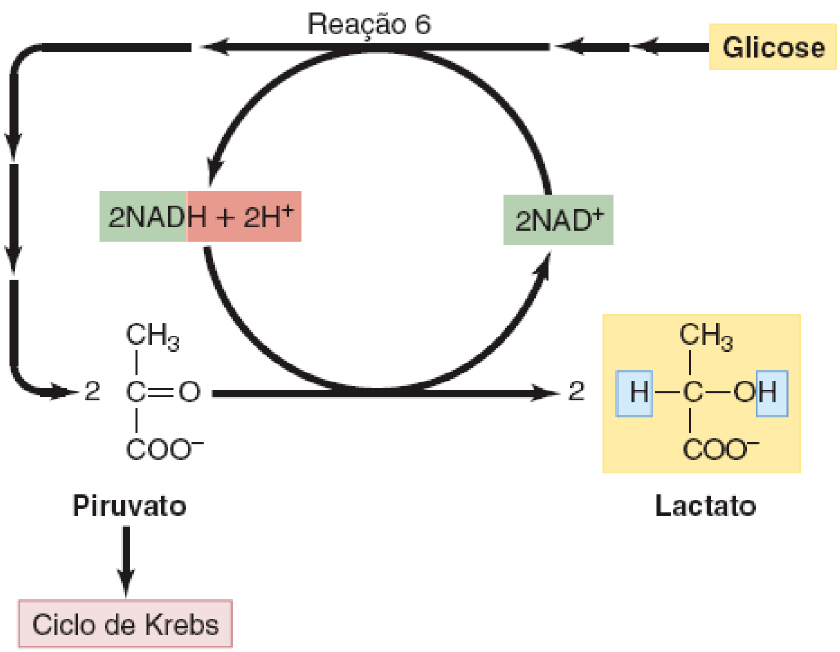


Figura 3.42 A coenzima NAD^+ utilizada na reação glicolítica 6 (ver Figura 3.41) é regenerada quando ela transfere seus átomos de hidrogênio para o piruvato durante a formação do lactato. Estas reações são aumentadas em períodos de demanda energética.

O que acontece ao lactato que é formado durante a glicólise? Parte é liberada no sangue e recolhido pelo coração, cérebro e outros tecidos, onde é convertido de volta a piruvato e usado como fonte de energia. Outra parte do lactato secretado é recolhida pelo fígado, onde ele é usado como precursor para a formação de glicose, que é então liberada no sangue, onde ela se torna disponível como fonte de energia para todas as células. A última reação é particularmente importante durante períodos nos quais as demandas de energia são altas, como exercícios físicos.

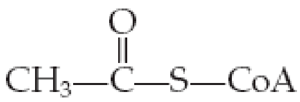
Nossa discussão da glicólise se volta para a glicose como o principal carboidrato que entra na via glicolítica. Entretanto, outros carboidratos, como frutose, derivados do dissacarídio sacarose (açúcar refinado), e galactose, do dissacarídio lactose

(açúcar do leite) também podem ser catabolizados pela glicólise porque são convertidos em vários dos intermediários que participam na parte inicial da via glicolítica.

Ciclo de Krebs

O **ciclo de Krebs**, assim chamado em homenagem a Hans Krebs, que descobriu as etapas intermediárias nesta via (também conhecida como **ciclo do ácido cítrico** ou **ciclo do ácido tricarboxílico**), é a segunda das três vias envolvidas no catabolismo de nutrientes e produção de ATP. Ele usa fragmentos moleculares formados durante a degradação de carboidratos, proteínas e gorduras; produz dióxido de carbono, átomos de hidrogênio (metade dos quais está ligada a coenzimas) e pequenas quantidades de ATP. As enzimas para esta via estão localizadas no compartimento mitocondrial interno, a matriz.

A molécula primária que entra no início do ciclo de Krebs é a **acetil coenzima A** (**Acetil CoA**):



A coenzima A (CoA) é derivada do ácido pantotênico da vitamina B e funciona primariamente para transferir grupos acetila, que contêm dois carbonos, a partir de uma molécula para outra. Estes grupos acetila vêm do piruvato – o produto final da glicólise aeróbica – ou da degradação dos ácidos graxos e de alguns aminoácidos.

O piruvato, ao entrar nas mitocôndrias a partir do citosol, é convertido em acetil CoA e CO_2 (**Figura 3.43**). Note que esta reação produz a primeira molécula de CO_2 formada até agora nas vias de catabolismo de nutrientes e que a reação também transfere átomos de hidrogênio para NAD.

O ciclo de Krebs inicia com a transferência do grupo acetila do acetil CoA para a molécula de quatro carbonos, o oxalacetato para formar a molécula de seis carbonos, o citrato (**Figura 3.44**). Na terceira etapa do ciclo, uma molécula de CO_2 é produzida – e novamente na quarta etapa. Portanto, dois átomos de carbono entraram no ciclo como parte do grupo acetila preso a CoA, e dois carbonos (embora não sejam os mesmos) saíram na forma de CO_2. Note também que o oxigênio que aparece no CO_2 é derivado não do oxigênio molecular, mas dos grupos carboxila dos intermediários do ciclo de Krebs.

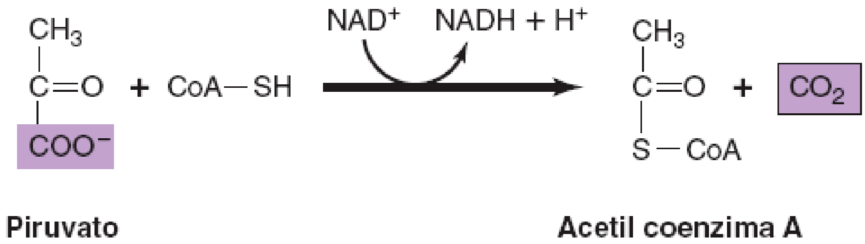


Figura 3.43 Formação da acetil coenzima A a partir do piruvato com a formação de uma molécula de dióxido de carbono.

No restante do ciclo, a molécula de quatro carbonos formada na reação 4 é modificada por uma série de reações para produzir a molécula de quatro carbonos, o oxalacetato, que fica disponível para aceitar outro grupo acetila e repetir o ciclo.

Agora chegamos a um fato crucial: além de produzir dióxido de carbono, os intermediários no ciclo de Krebs geram átomos de hidrogênio, a maioria dos quais é transferida para as coenzimas NAD^+ e FAD para formar NADH e $FADH_2$. Esta transferência de hidrogênio para NAD^+ ocorre em cada uma das etapas 3, 4 e 8 e para FAD na reação 6. Estes hidrogênios serão transferidos de coenzimas, junto com H^+ livre, para o oxigênio no próximo estágio de metabolismo de nutrientes – a fosforilação oxidativa. Como a fosforilação oxidativa é necessária para a regeneração da forma livre de hidrogênio destas coenzimas, *o ciclo de Krebs pode operar apenas sob condições aeróbicas*. Não existe via nas mitocôndrias que consiga remover o hidrogênio destas coenzimas sob condições anaeróbicas.

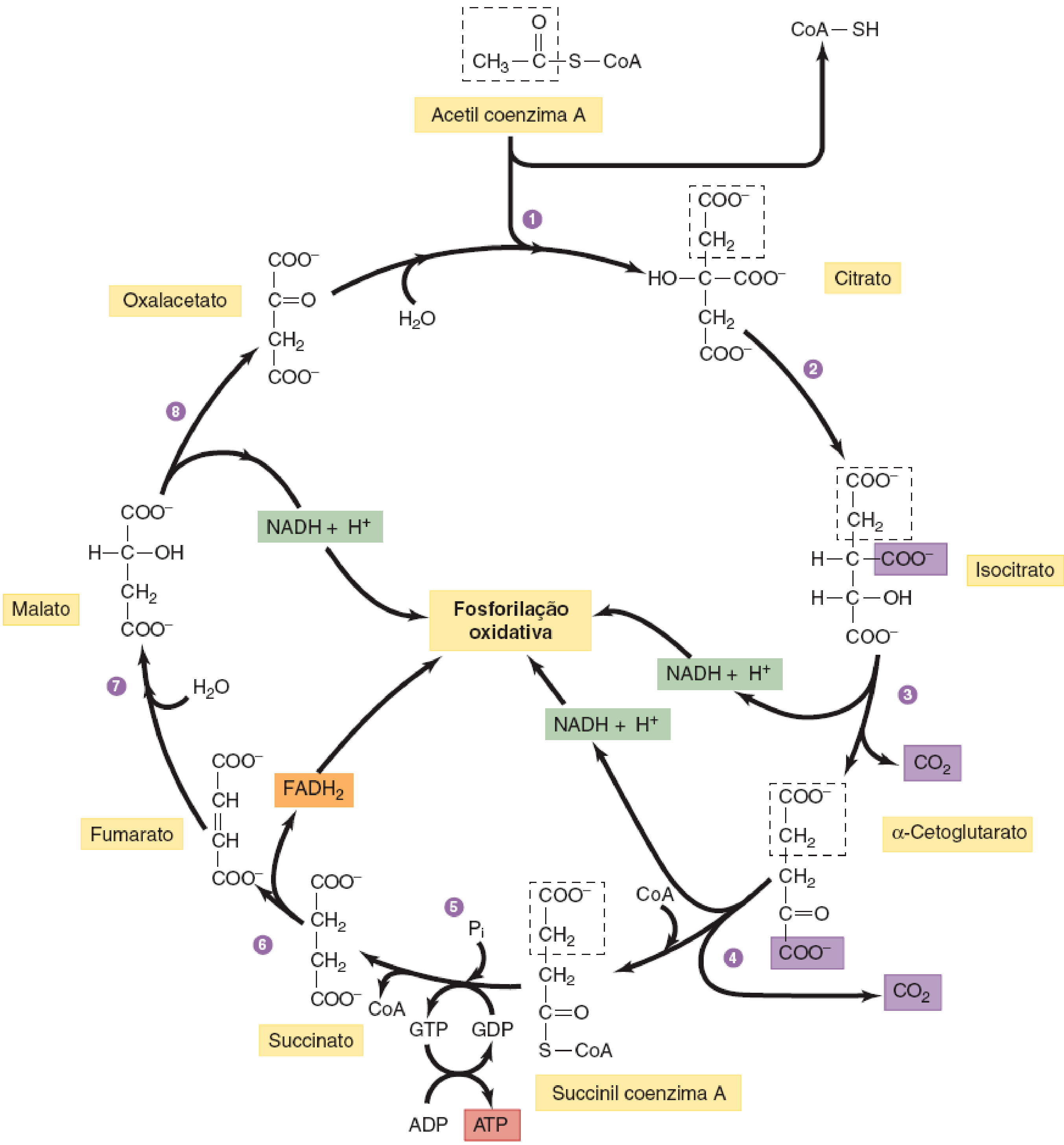


Figura 3.44 O ciclo de Krebs. Note que os átomos de carbono nas duas moléculas de CO_2 produzidas por um giro do ciclo não são os mesmos dois átomos de carbono que entraram no ciclo como um grupo acetila (identificado pelas caixas pontilhadas nesta figura).

Até agora, não falamos nada de como o ciclo de Krebs contribui para a formação do ATP. Na verdade, o ciclo de Krebs produz *diretamente* apenas um trifosfato de nucleotídio de alta energia. Isto ocorre durante a reação 5 na qual o fosfato inorgânico é transferido para o difosfato de guanosina (GDP) para formar o trifosfato de guanosina (GTP). A hidrólise de GTP, assim como aquela do ATP, pode fornecer energia para algumas reações que precisam de energia. Além disso, a energia no GTP pode ser transferida para o ATP pela reação

$$\text{GTP} + \text{ADP} \leftrightharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$$

A formação de ATP a partir de GTP é o único mecanismo pelo qual ATP é formado dentro do ciclo de Krebs. Então, por que o ciclo de Krebs é tão importante? O motivo é que os átomos de hidrogênio transferidos para as coenzimas durante o ciclo (mais os íons hidrogênio livres que são gerados) são usados na próxima via, a fosforilação oxidativa, para formar grandes quantidades de ATP.

O resultado líquido do catabolismo de um grupo acetila do acetil CoA pela via do ciclo de Krebs pode ser escrito

$$\text{Acetil CoA} + 3\ \text{NAD}^+ + \text{FAD} + \text{GDP} + \text{P}_i + 2\ \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\ \text{CO}_2 + \text{CoA} + 3\ \text{NADH} + 3\ \text{H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{GTP}$$

O **Quadro 3.5** resume as características das reações do ciclo de Krebs.

Fosforilação oxidativa

A **fosforilação oxidativa** fornece o terceiro e quantitativamente mais importante mecanismo pelo qual a energia derivada das moléculas de nutrientes pode ser transferida para o ATP. O princípio básico por trás desta via é simples: a energia transferida para o ATP é derivada da energia liberada quando os íons hidrogênio combinam-se com o oxigênio molecular para formar água. O hidrogênio vem das coenzimas NADH + H^+ e $FADH_2$ geradas pelo ciclo de Krebs, pelo metabolismo dos ácidos graxos (ver a discussão a seguir) e – em uma extensão muito menor – durante a glicólise. A reação líquida é

$$1/2\ O_2 + NADH + H^+ \rightarrow H_2O + NAD^+ + \text{Energia}$$

Diferentemente das enzimas do ciclo de Krebs, que são enzimas solúveis na matriz mitocondrial, as proteínas que medeiam a fosforilação oxidativa estão incrustradas à membrana mitocondrial interna. As proteínas para fosforilação oxidativa podem ser divididas em dois grupos: (1) aquelas que medeiam a série de reações que provocam a transferência de íons hidrogênio para o oxigênio molecular e (2) aquelas que acoplam a energia liberada por estas reações à síntese de ATP.

Algumas das proteínas do primeiro grupo têm cofatores de ferro e cobre e são conhecidas como **citocromos** (porque na forma pura elas são brilhantemente coloridas). Sua estrutura lembra a molécula vermelha da hemoglobina contendo ferro, que se liga ao oxigênio nas hemácias. Os citocromos e proteínas associadas formam os componentes da **cadeia transportadora de elétrons**, na qual dois elétrons dos átomos de hidrogênio são inicialmente transferidos ou do NADH + H^+ ou do $FADH_2$ para um dos elementos nesta cadeia. Estes elétrons são então sucessivamente transferidos para outros compostos na cadeia, frequentemente para, ou a partir de, um íon ferro ou íon cobre, até os elétrons serem finalmente transferidos para o oxigênio molecular, que então combina com os íons hidrogênio (prótons) para formar água. Estes íons hidrogênio, assim como os elétrons, vêm de íons hidrogênio livres e coenzimas que carreiam hidrogênio, tendo sido liberados no início na cadeia transportadora quando os elétrons dos átomos de hidrogênio foram transferidos para os citocromos.

Importante, além de transferir os hidrogênios da coenzima para a água, este processo regenera a forma livre de hidrogênio das coenzimas, que então tornam-se disponíveis para aceitar mais dois hidrogênio dos intermediários no ciclo de Krebs, da glicólise ou da via do ácido graxo (como descrito na discussão que se segue). Portanto, a cadeia transportadora de elétrons fornece o mecanismo *aeróbico* para regenerar a forma das coenzimas livre do hidrogênio, enquanto, como descrito anteriormente, o mecanismo *anaeróbico*, que se aplica apenas à glicólise, está acoplado para a formação de lactato.

Em certas etapas ao longo da cadeia transportadora de elétrons, são liberadas pequenas quantidades de energia. À medida que os elétrons são transferidos de uma proteína para outra ao longo da cadeia transportadora de elétrons, parte da energia liberada é usada pelos citocromos para bombear íons hidrogênio da matriz para o espaço intermembrana – o compartimento entre as membranas mitocondriais interna e externa (**Figura 3.45**). Este fenômeno cria uma fonte de energia potencial na forma de um gradiente de concentração de íons hidrogênio através da membrana. Como você aprenderá no Capítulo 4, os solutos como os íons hidrogênio se movem – ou se difundem – ao longo de gradientes de concentração, mas a presença de uma bicamada lipídica bloqueia a difusão da maioria das moléculas solúveis em água e íons. Incrustrada na membrana mitocondrial interna, entretanto, existe uma enzima chamada **ATP sintase**. Esta enzima forma um canal na membrana mitocondrial interna, permitindo que os íons hidrogênio fluam de volta para o lado da matriz, um processo conhecido como **quimiosmose**. No processo, a energia do gradiente de concentração é convertida em energia de ligação química pela ATP sintase, que catalisa a formação de ATP a partir de ADP e P_i.

Quadro 3.5	Características do ciclo de Krebs.
Substrato	A acetil coenzima A – os grupos acetila derivados do piruvato, ácidos graxos e aminoácidos. Alguns intermediários derivados dos aminoácidos
Localização das enzimas	Compartimento interno das mitocôndrias (a matriz mitocondrial)
Produção de ATP	1 GTP formado diretamente, que pode ser convertido em ATP Opera apenas sob condições aeróbicas mesmo se o oxigênio molecular não for usado diretamente nesta via
Produção de coenzimas	3 NADH + 3 H^+ e 2 $FADH_2$
Produtos finais	2 CO_2 para cada molécula de acetil coenzima A que entra na via Alguns intermediários usados para sintetizar os aminoácidos e outras moléculas orgânicas necessárias para funções celulares específicas
Reação líquida	Acetil CoA + 3 NAD^+ + FAD + GDP + P_i + 2 H_2O $\longrightarrow$ 2 CO^2 + CoA + 3 NADH + 3 H^+ + $FADH_2$ + GTP

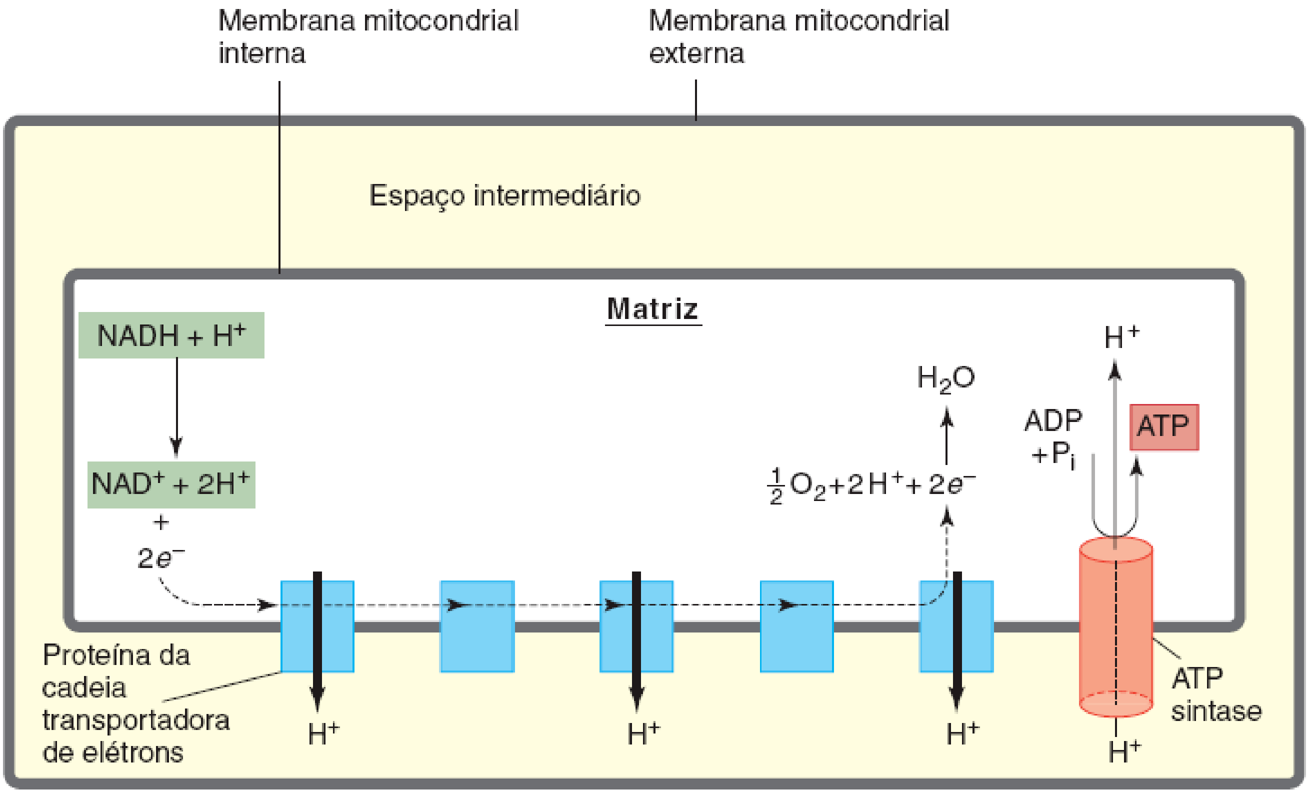


Figura 3.45 O ATP é formado durante a fosforilação oxidativa pelo fluxo de elétrons ao longo de uma série de proteínas apresentadas aqui como retângulos azuis na membrana mitocondrial interna. Cada vez que um elétron pula de um local para outro ao longo da cadeia transportadora, ele libera energia, que é usada por três das proteínas de transporte para bombear os íons hidrogênio no espaço intermembrana das mitocôndrias. Os íons hidrogênio fluem ao longo do seu gradiente de concentração através da membrana mitocondrial interna por meio de um canal criado pela ATP sintase, apresentada aqui em vermelho. A energia derivada deste gradiente de concentração e o fluxo dos íons hidrogênio é usada pela ATP sintase para sintetizar ATP a partir de ADP + P_i. Um máximo de duas a três moléculas de ATP pode ser produzido por cada par de elétrons doado, dependendo do ponto no qual uma coenzima particular entra na cadeia transportadora de elétrons. Para simplificar, apenas a coenzima NADH é apresentada.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- De quais formas os eventos descritos nesta figura pertencem ao princípio geral de fisiologia de que a homeostasia é essencial para saúde e sobrevivência?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A $FADH_2$ entra na cadeia transportadora de elétrons em um ponto adiante do NADH e, portanto, não contribui tanto para a quimiosmose. Os processos associados com a quimiosmose não são perfeitamente estequiométricos, entretanto, porque parte do NADH que é produzido na glicólise e no ciclo de Krebs é usado para outras atividades celulares, como a síntese de algumas moléculas orgânicas. Também, parte dos íons hidrogênio nas mitocôndrias é usada para outras atividades além da geração de ATP. Portanto, a transferência de elétrons para o oxigênio produz tipicamente em média aproximadamente 2,5 e 1,5 moléculas de ATP para cada molécula de NADH + H^+ e $FADH_2$, respectivamente.

Em resumo, a maior parte do ATP formado no corpo é produzida durante a fosforilação oxidativa como resultado do processamento dos átomos de hidrogênio originados em grande parte do ciclo de Krebs durante a degradação dos carboidratos, gorduras e proteínas. As mitocôndrias, onde ocorrem a fosforilação oxidativa e o ciclo de Krebs, são consideradas as usinas geradoras de energia da célula. Além disso, a maior parte do oxigênio que respiramos é consumida dentro destas organelas, e a maior parte do dióxido de carbono que exalamos é produzida dentro delas também.

O **Quadro 3.6** resume as características-chave da fosforilação oxidativa.

3.15 Metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas

Agora que descrevemos as três vias pelas quais a energia é transferida para o ATP, vamos considerar como cada uma das três classes de moléculas nutrientes geradoras de energia – carboidratos, gorduras e proteínas – entra nas vias geradoras de ATP. Também vamos analisar a síntese destas moléculas e as vias e restrições que regem sua conversão de uma classe para outra. Estas vias anabólicas também são usadas para sintetizar moléculas com outras funções além de armazenar e liberar energia. Por exemplo, com a adição de algumas poucas enzimas, a via para a síntese de gorduras também é usada para síntese dos fosfolipídios encontrados nas membranas.

O material apresentado nesta seção deverá servir como uma base para compreender como o corpo lida com mudanças na disponibilidade de nutrientes. Os mecanismos fisiológicos que regulam o apetite, digestão e absorção de alimentos; transporte de fontes de energia no sangue e através de membranas plasmáticas e as respostas do corpo ao jejum e à fome extrema são discutidos no Capítulo 16.

Metabolismo dos carboidratos

Catabolismo dos carboidratos. Nas seções prévias, nós descrevemos as principais vias do catabolismo dos carboidratos: a degradação de glicose a piruvato ou lactato pela via glicolítica e o metabolismo de piruvato a dióxido de carbono e água pela via do ciclo de Krebs e pela fosforilação oxidativa.

Quadro 3.6	Características da fosforilação oxidativa.
Substratos que entram	Os átomos de hidrogênio obtidos de NADH + H^+ e $FADH_2$ formados (1) durante a glicólise, (2) pelo ciclo de Krebs durante a degradação do piruvato e aminoácidos e (3) durante a degradação dos ácidos graxos Oxigênio molecular
Localização das enzimas	Membrana mitocondrial interna
Produção de ATP	2-3 ATP formados a partir de cada NADH + H^+ 1-2 ATP formados a partir de cada $FADH_2$
Produtos finais	H_2O – uma molécula para cada par de hidrogênios que entram na via
Reação líquida	$1/2\ O^2 + NADH + H^+ + 3\ ADP + 3\ P_i \longrightarrow H_2O + NAD^+ + 3\ ATP$

A quantidade de energia liberada durante o catabolismo da glicose a dióxido de carbono e água é de 686 kcal/mol de glicose:

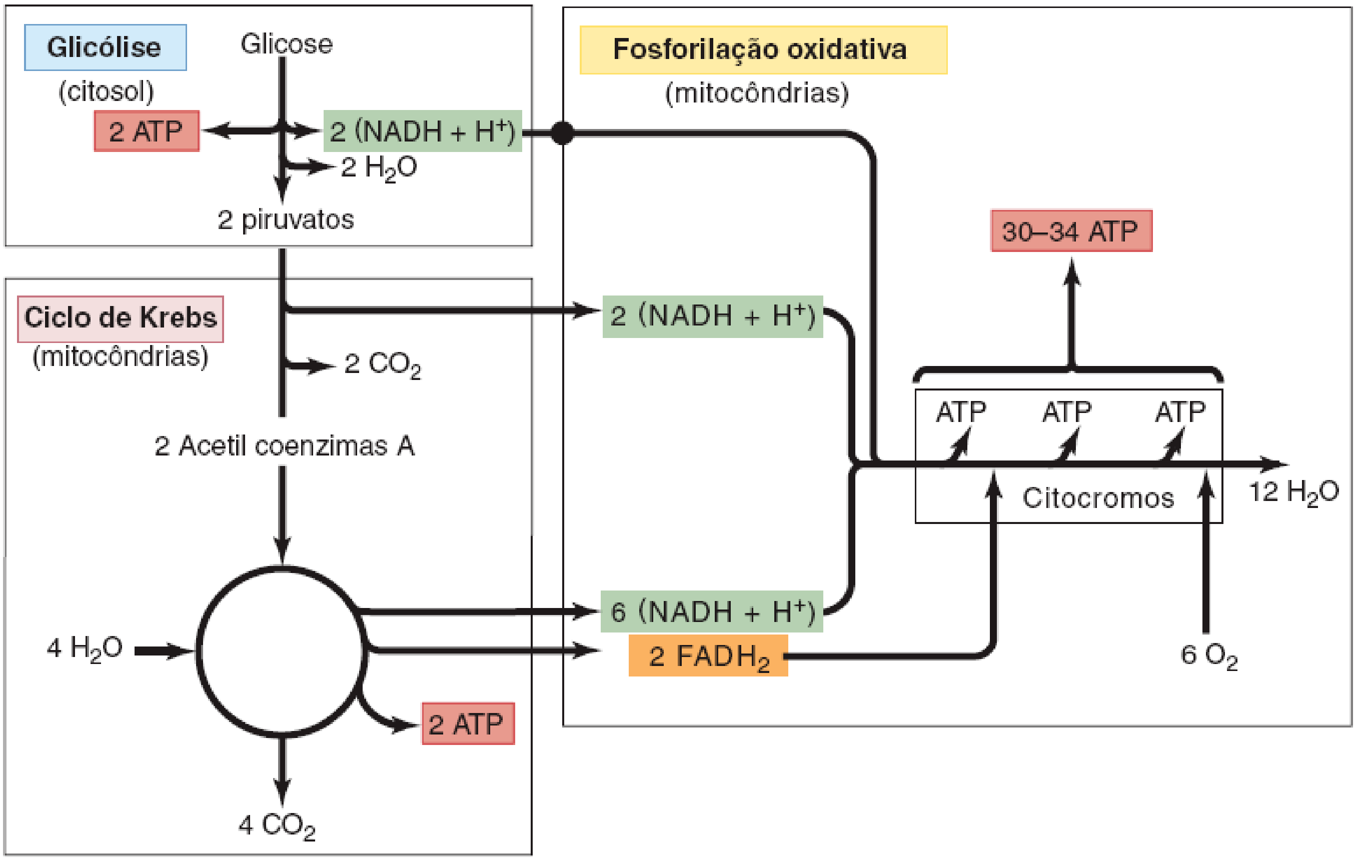
$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \rightarrow 6\ H_2O + 6\ CO_2 + 686\ \text{kcal/mol}$$

Cerca de 40% desta energia é transferida para o ATP. **A Figura 3.46** resume os pontos nos quais o ATP se forma durante o catabolismo da glicose. Um ganho líquido de duas moléculas de ATP ocorre pela fosforilação em nível de substrato durante a glicólise e duas mais são formadas durante o ciclo de Krebs a partir de GTP, cada uma a partir de uma das duas moléculas de piruvato que entra no ciclo. A maioria das moléculas de ATP que o catabolismo da glicose produz – até 34 ATP por molécula – forma-se durante a fosforilação oxidativa a partir dos átomos de hidrogênio gerados em várias etapas durante a degradação de glicose.

Como na ausência de oxigênio apenas duas moléculas de ATP podem se formar a partir da degradação de glicose a lactato, a evolução das vias metabólicas aeróbicas aumenta em muito a quantidade de energia disponível para uma célula a partir do catabolismo da glicose. Por exemplo, se um músculo consumiu 38 moléculas de ATP durante uma contração, esta quantidade de ATP poderia ser suprida pela degradação de uma molécula de glicose na presença de oxigênio ou de 19 moléculas de glicose sob condições anaeróbicas.

Entretanto, embora apenas duas moléculas de ATP sejam formadas por molécula de glicose sob condições anaeróbicas, grandes quantidades de ATP ainda podem ser supridas pela via glicolítica se grandes quantidades de glicose forem degradadas em lactato. Esta forma não é um meio eficiente para usar os nutrientes, mas permite a produção contínua de ATP sob condições anaeróbicas, tal como ocorrem durante exercício intenso.

Armazenamento de glicogênio. Uma pequena quantidade de glicose pode ser armazenada no corpo para fornecer um suprimento de reserva para uso quando a glicose não estiver sendo absorvida no sangue a partir do intestino delgado. Lembre-se do Capítulo 2 que a glicose é armazenada na forma do polissacarídio **glicogênio**, em sua maior parte nos músculos esqueléticos e no fígado.



$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 + 38\ ADP + 38\ P_i \longrightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O + 34\text{–}38\ ATP$$

Figura 3.46 Vias de glicólise e catabolismo aeróbico da glicose e sua ligação com a formação do ATP. O valor de 38 moléculas de ATP é um máximo teórico considerando que todas as moléculas de NADH produzidas durante a glicólise e o ciclo de Krebs entram na via da fosforilação oxidativa e todos os íons hidrogênio livres são usados na quimiosmose para a síntese de ATP.

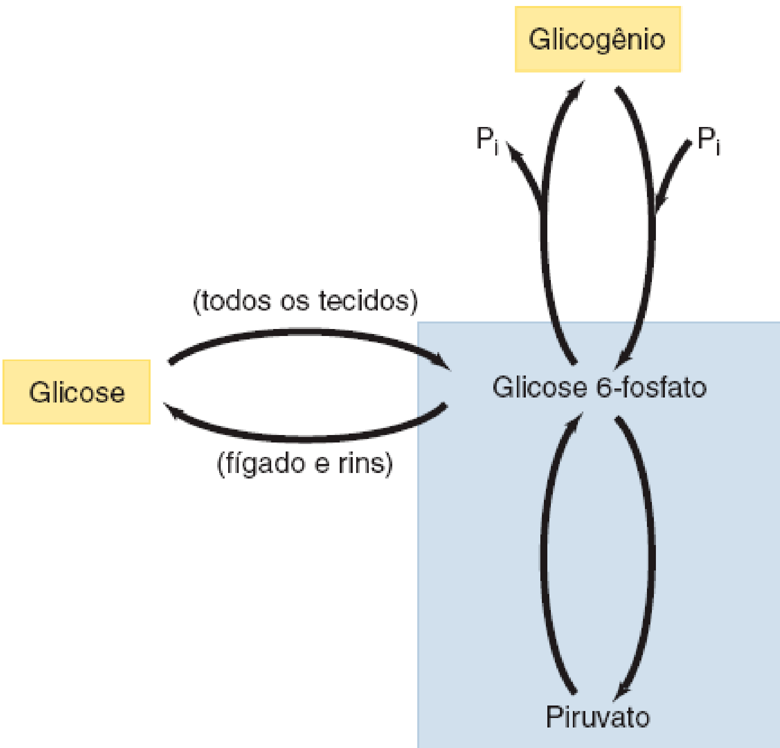


Figura 3.47 Vias para síntese e degradação de glicogênio. Cada seta curvada indica uma ou mais reações irreversíveis que exigem diferentes enzimas para catalisar a reação nas direções direta e reversa.

O glicogênio é sintetizado a partir da glicose pela via ilustrada na **Figura 3.47**. As enzimas tanto para a síntese como para a degradação do glicogênio estão no citosol. A primeira etapa na síntese do glicogênio, a transferência de fosfato de uma molécula

de ATP para glicose, formando glicose 6-fosfato, é a mesma que a primeira etapa na glicólise. Assim, a glicose 6-fosfato pode ser tanto degradada em piruvato como ser usada para formar glicogênio.

Como indicado na Figura 3.47, diferentes enzimas sintetizam e degradam glicogênio. A existência de duas vias com enzimas sujeitas a modulação covalente e alostérica fornece um mecanismo para regular o fluxo entre a glicose e o glicogênio. Quando um excesso de glicose está disponível para uma célula do fígado ou muscular, as enzimas na via de síntese de glicogênio são ativadas e a enzima que degrada o glicogênio é simultaneamente inibida. Esta combinação leva a um armazenamento líquido de glicose na forma de glicogênio.

Quando menos glicose está disponível, ocorre a combinação reversa da estimulação e inibição enzimática e segue a degradação do glicogênio para glicose 6-fosfato (conhecida como **glicogenólise**). Duas vias estão disponíveis para esta glicose 6-fosfato: (1) Na maioria das células, incluindo o músculo esquelético, ela entra na via glicolítica, onde é catabolizada para fornecer energia para formação de ATP; (2) nas células do fígado e do rim, a glicose-6-fosfato pode ser convertida a glicose livre pela remoção do grupo fosfato e a glicose é então capaz de passar para fora da célula, em direção ao sangue, para fornecer energia para outras células.

Síntese da glicose. Além de ser formada no fígado a partir da degradação do glicogênio, a glicose pode ser sintetizada no fígado e rins a partir de intermediários derivados do catabolismo do glicerol (um álcool do açúcar) e alguns aminoácidos. Este processo de gerar novas moléculas de glicose a partir de precursores não carboidratos é conhecido como **gliconeogênese**. O principal substrato na gliconeogênese é o piruvato, formado a partir do lactato como descrito anteriormente e de vários aminoácidos durante a degradação da proteína. Além disso, o glicerol derivado da hidrólise dos triglicerídios pode ser convertido em glicose por uma via que não envolve piruvato.

A via para gliconeogênese no fígado e rins (**Figura 3.48**) faz uso de muitas, mas não todas, enzimas usadas na glicólise porque a maioria destas reações é reversível. Entretanto, as reações 1, 3 e 10 (ver Figura 3.41) são irreversíveis, e são necessárias enzimas adicionais, portanto, para formar glicose a partir do piruvato. O piruvato é convertido a fosfoenolpiruvato por uma série de reações mitocondriais nas quais CO_2 é adicionado ao piruvato para formar o intermediário de quatro carbonos do ciclo de Krebs, oxalacetato. Uma série adicional de reações leva a transferência de um intermediário de quatro carbonos derivados do oxalacetato para fora das mitocôndrias e sua conversão para fosfoenolpiruvato no citosol. O fosfoenolpiruvato então inverte as etapas de glicólise de volta para o nível da reação 3, na qual uma enzima diferente daquela usada na glicólise é necessária para converter frutose 1,5-bisfosfato em frutose 6-fosfato. A partir deste ponto, as reações são novamente reversíveis, levando a glicose 6-fosfato, que pode ser convertida a glicose no fígado e nos rins ou armazenada como glicogênio. Como a energia na forma de calor e a geração de ATP é liberada durante a degradação glicolítica de glicose a piruvato, a energia deve ser adicionada para reverter esta via. Um total de seis moléculas de ATP são consumidas nas reações de gliconeogênese, por cada molécula de glicose formada.

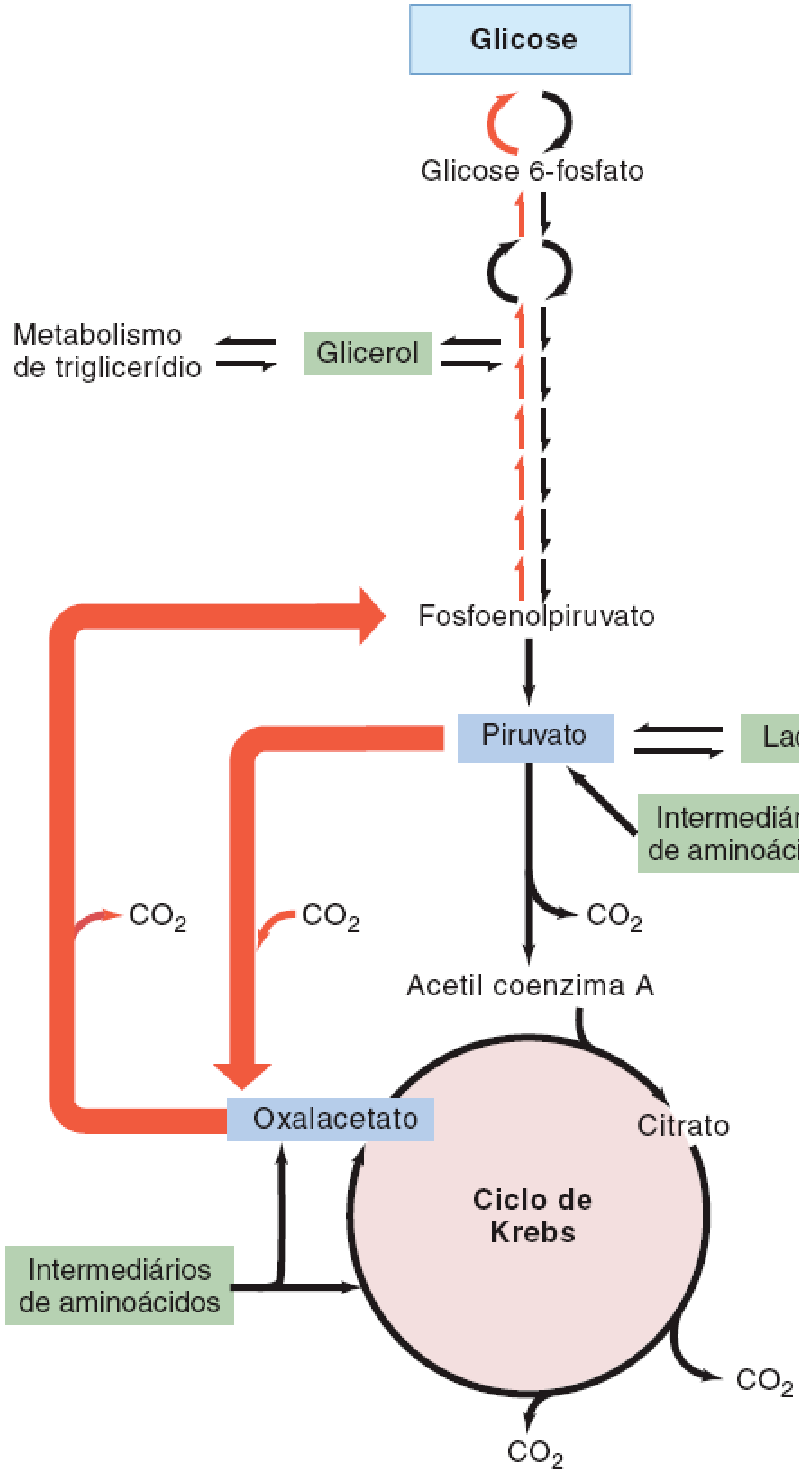


Figura 3.48 Via gliconeogênica pela qual piruvato, lactato, glicerol e vários aminoácidos intermediários podem ser convertidos em glicose no fígado (e nos rins). Note os pontos nos quais cada um destes precursores, supridos pelo sangue, entra na via.

Muitas das mesmas enzimas são usadas na glicólise e na gliconeogênese, então surgem as perguntas: O que controla a direção das reações nestas vias? Que condições determinam se a glicose é degradada a piruvato ou o piruvato é convertido em glicose? As respostas estão nas concentrações de glicose ou piruvato em uma célula e no controle que as enzimas exercem nas etapas irreversíveis na via. Este controle é feito por meio de vários hormônios que alteram as concentrações e atividades destas enzimas-chave. Por exemplo, se as concentrações de glicose, no sangue, caem abaixo do normal, certos hormônios são secretados no sangue e agem no fígado. Lá, os hormônios induzem preferencialmente a expressão de enzimas gliconeogênicas, favorecendo a formação de glicose.

Metabolismo da gordura

Catabolismo da gordura. O triglicerídio (gordura) é composto por três ácidos graxos ligados ao glicerol (Capítulo 2). A gordura é responsável por aproximadamente 80% da energia armazenada no corpo (**Quadro 3.7**). Em condições de repouso, aproximadamente metade da energia usada pelo músculo, fígado e rins é derivada do catabolismo dos ácidos graxos.

Embora a maioria das células armazene pequenas quantidades de gordura, a maior parte da gordura do corpo é armazenada em células especializadas conhecidas como **adipócitos**. Quase todo o citoplasma de cada uma destas células é preenchido com uma única imensa gota de gordura. Grupos de adipócitos formam o **tecido adiposo**, a maior parte do qual está em depósitos sob a pele ou circundando órgãos internos. A função dos adipócitos é sintetizar e armazenar triglicerídios durante os períodos de alimentação e então, quando o alimento não está sendo absorvido pelo intestino delgado, liberar ácidos graxos e glicerol no sangue para ser captado e usado por outras células para fornecer a energia necessária para a formação do ATP. Os fatores que controlam o armazenamento e a liberação de gordura dos adipócitos durante diferentes estados fisiológicos serão descritos no Capítulo 16. Aqui, vamos enfatizar a via pela qual a maioria das células cataboliza ácidos graxos para fornecer a energia para a síntese de ATP, e a via pela qual outras moléculas são usadas para sintetizar ácidos graxos.

A **Figura 3.49** mostra a via para o catabolismo do ácido graxo, que é obtida por enzimas presentes na matriz mitocondrial. A degradação de um ácido graxo é iniciada ao ligar uma molécula da coenzima A à extremidade carboxila do ácido graxo. Esta etapa inicial é acompanhada pela degradação de ATP para AMP e dois P_i.

O derivado da coenzima A do ácido graxo então segue por uma série de reações, coletivamente conhecidas como **betaoxidação**, que divide uma molécula de acetil coenzima A a partir da extremidade do ácido graxo e transfere dois pares de átomos de hidrogênio para as coenzimas (um par para FAD e outro para NAD^+). Os átomos de hidrogênio a partir das coenzimas então entram na via da fosforilação oxidativa para formar ATP.

Quando uma acetil coenzima A é dividida a partir da extremidade de um ácido graxo, outra coenzima A é adicionada (não é necessário ATP para esta etapa) e a sequência é repetida. Cada passagem por esta sequência encurta a cadeia de ácido graxo em dois átomos de carbono até que todos os átomos de carbono tenham sido transferidos para moléculas da coenzima A. Como observamos, estas moléculas levam a produção de CO_2 e ATP via ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa.

Quanto de ATP é formado como resultado do catabolismo total de um ácido graxo? A maioria dos ácidos graxos no corpo tem de 14 a 22 carbonos, sendo 16 e 18 os mais comuns. O catabolismo de um ácido graxo saturado de 18 carbonos gera 146 moléculas de ATP. Ao contrário, como observamos, o catabolismo de uma molécula de glicose gera um máximo de 38 moléculas de ATP. Assim, levando em consideração a diferença no peso molecular do ácido graxo e da glicose, a quantidade de ATP formada a partir do catabolismo de um grama de gordura é cerca de 2,5 vezes maior que a quantidade de ATP produzida ao catabolizar 1 grama de carboidrato. Se uma pessoa comum armazenasse a maior parte de sua energia como carboidrato em vez de gordura, seu peso corporal teria de ser 30% maior para armazenar a mesma quantidade de energia utilizável, e a pessoa consumiria mais energia deslocando este peso extra. Assim, uma grande etapa na economia de energia ocorreu quando os animais desenvolveram a capacidade de armazenar energia como gordura.

Síntese de gordura. A síntese dos ácidos graxos ocorre por reações que são quase o inverso das reações que os degradam. Entretanto, as enzimas na via sintética estão no citosol, enquanto (como acabamos de ver) as enzimas que catalizam a degradação do ácido graxo estão dentro das mitocôndrias. A síntese do ácido graxo começa com a acetil coenzima A citoplasmática, que transfere seu grupo acetila para outra molécula de acetil coenzima A para formar uma cadeia de quatro carbonos. Ao repetir este processo, os ácidos graxos de longa cadeia são construídos de dois em dois carbonos. Isso explica o fato de que todos os ácidos graxos sintetizados no corpo contêm um número par de átomos de carbono.

Uma vez que os ácidos graxos são formados, os triglicerídios podem ser sintetizados ao ligar os ácidos graxos a um dos três grupos hidroxila presentes no glicerol, mais especificamente, para uma forma fosforilada de glicerol chamada de **glicerol 3-fosfato**. A síntese de triglicerídio é feita por enzimas associadas com as membranas no retículo endoplasmático liso.

Quadro 3.7 Teor energético de uma pessoa de 70 kg.

	Conteúdo total do corpo (kg)	Conteúdo energético (kcal/g)	Conteúdo energético total do corpo (kcal)	%
Triglicerídios	15,6	9	140.000	78
Proteínas	9,5	4	38.000	21
Carboidratos	0,5	4	2.000	1

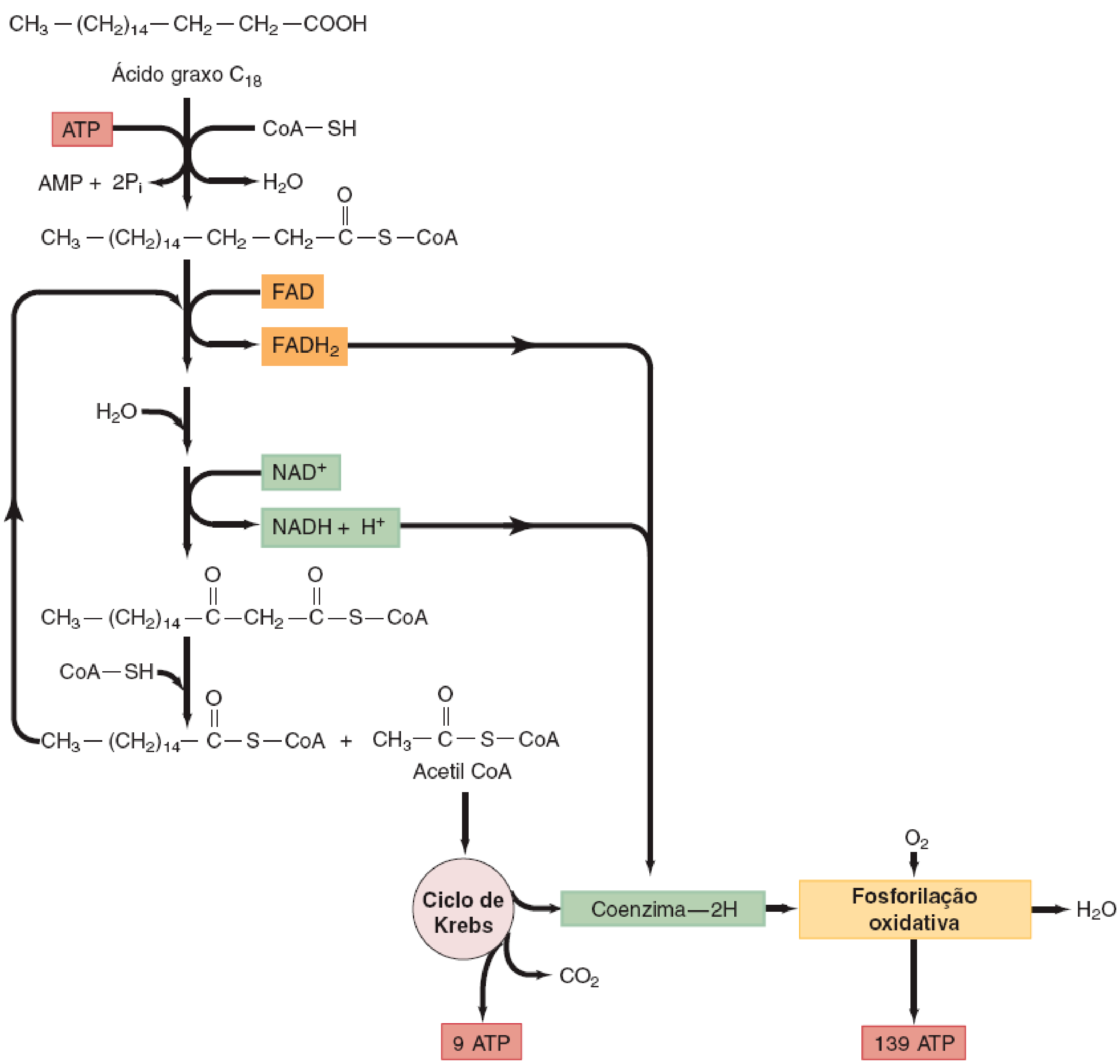


Figura 3.49 Via do catabolismo dos ácidos graxos nas mitocôndrias. A energia equivalente a dois ATP é consumida no início da via, para um ganho *líquido* de 146 ATP para este ácido graxo C18.

Compare as moléculas produzidas pelo catabolismo da glicose com aquelas necessárias para a síntese tanto dos ácidos graxos como do 3-fosfato de glicerol. Primeiro, a acetil coenzima A, o material de partida para a síntese dos ácidos graxos, pode ser formada a partir do piruvato, o produto final da glicólise. Segundo, os outros ingredientes necessários para a síntese de ácidos graxos – coenzimas ligadas ao hidrogênio e ATP – são produzidos durante o catabolismo do carboidrato. Terceiro, o glicerol 3-fosfato pode ser formado a partir de um intermediário da glicose. Não deve ser surpresa, portanto, que muito do carboidrato no alimento é convertida em gordura e armazenada no tecido adiposo após sua absorção do trato gastrintestinal.

De modo importante, os ácidos graxos – ou mais especificamente, a acetil coenzima A derivada da degradação do ácido graxo – não pode ser usada para sintetizar *novas* moléculas de glicose. Podemos ver os motivos para este fato ao examinar as vias para síntese da glicose (ver Figura 3.48). Primeiro, como a reação na qual o piruvato é degradado em acetil coenzima A e dióxido de carbono é irreversível, a acetil coenzima A não pode ser convertida em piruvato, uma molécula que poderia levar à produção de glicose. Segundo, os equivalentes de dois átomos de carbono na acetil coenzima A são convertidos em duas moléculas de dióxido de carbono durante sua passagem pelo ciclo de Krebs antes de alcançar o oxalacetato, outro ponto de partida para a síntese da glicose; portanto, eles não podem ser usados para sintetizar quantidades *líquidas* de oxalacetato.

Portanto, *a glicose pode ser rapidamente metabolizada e usada para sintetizar a gordura, mas a parte de ácido graxo da gordura não pode ser usada para sintetizar a glicose.*

Metabolismo de proteína e aminoácido

Ao contrário das complexidades da síntese de proteína, o catabolismo da proteína requer apenas algumas enzimas, coletivamente chamadas **proteases**, para quebrar as ligações peptídicas entre os aminoácidos (um processo chamado **proteólise**). Algumas

destas enzimas removem um aminoácido por vez a partir das extremidades da cadeia de proteína, enquanto outras quebram ligações peptídicas entre aminoácidos específicos dentro da cadeia, formando peptídios em vez dos aminoácidos livres.

Os aminoácidos podem ser catabolizados para fornecer energia para a síntese de ATP e eles também podem fornecer intermediários para a síntese de várias moléculas além das proteínas. Como existem 20 diferentes aminoácidos, podem ser formados vários intermediários, e existem muitas vias para processá-los. Alguns tipos básicos de reações comuns para a maioria destas vias podem fornecer uma visão geral do catabolismo dos aminoácidos.

Diferente da maioria dos carboidratos e gorduras, os aminoácidos têm átomos de nitrogênio (nos seus grupos amino) além de átomos carbono, hidrogênio e oxigênio. Uma vez que o grupo amino contendo nitrogênio é removido, o restante da maioria dos aminoácidos pode ser metabolizado a intermediários capazes de entrar na via glicolítica ou no ciclo de Krebs.

A **Figura 3.50** ilustra os dois tipos de reações pelas quais o grupo amino é removido. Na primeira reação, a **desaminação oxidativa**, o grupo amino dá origem a uma molécula de amônia (NH_3) e é substituído por um átomo de oxigênio derivado da água, para formar um **cetoácido**, um nome categórico em vez do nome de uma molécula específica. O segundo meio para remover um grupo amino é conhecido como **transaminação** e envolve a transferência do grupo amino de um aminoácido para um cetoácido. Observe que o cetoácido para o qual o grupo amino é transferido se torna um aminoácido. As células também podem usar o nitrogênio derivado dos grupos amino para sintetizar outras moléculas à base de nitrogênio, como as bases purina e pirimidina encontradas nos ácidos nucleicos.

A **Figura 3.51** ilustra a desaminação oxidativa do aminoácido ácido glutâmico e a transaminação do aminoácido alanina. Note que os cetoácidos formados são intermediários tanto no ciclo de Krebs (ácido α-cetoglutárico) como na via glicolítica (ácido pirúvico). Uma vez formados, estes cetoácidos podem ser metabolizados para produzir dióxido de carbono e formar ATP, ou podem ser usados como intermediários na via sintética levando à formação de glicose. Como uma terceira alternativa, eles podem ser usados para sintetizar ácidos graxos após sua conversão para acetil coenzima A pela via do ácido pirúvico. Portanto, os aminoácidos podem ser usados como fonte de energia e alguns podem ser convertidos em carboidratos e gordura.

A amônia que a desaminação oxidativa produz é muito tóxica para as células se deixada acumular. Felizmente, ela passa através das membranas plasmáticas e entra no sangue que a transporta até o fígado. O fígado tem enzimas que podem combinar duas moléculas de amônia com dióxido de carbono para formar a **ureia**, que é relativamente atóxica e é o principal rejeito nitrogenado do catabolismo das proteínas. Ela entra no sangue pelo fígado e é excretada pelos rins, na urina.

Até o momento, discutimos principalmente o catabolismo dos aminoácidos; agora vamos estudar a síntese de aminoácidos. Os cetoácidos ácido pirúvico e α-cetoglutárico podem ser derivados da degradação da glicose; eles podem ser transaminados como descrito anteriormente para formar os aminoácidos glutamato e alanina. Portanto, a glicose pode ser usada para produzir certos aminoácidos, desde que outros aminoácidos estejam disponíveis na alimentação para suprir os grupos amino necessários para a transaminação. Entretanto, apenas 11 dos 20 aminoácidos podem ser formados por este processo porque nove dos cetoácidos específicos não podem ser sintetizados a partir de outros intermediários. Temos que obter os nove aminoácidos correspondentes a estes cetoácidos a partir do alimento que comemos; consequentemente, eles são conhecidos como **aminoácidos essenciais**.

A **Figura 3.52** fornece um resumo das múltiplas rotas pelas quais o corpo lida com os aminoácidos. Os "*pools*" de aminoácidos, que consistem nos aminoácidos totais livres no corpo, são derivados de (1) proteína ingerida, que é degradada a aminoácidos durante a digestão no intestino delgado; (2) síntese de aminoácidos não essenciais a partir dos cetoácidos derivados dos carboidratos e gorduras e (3) degradação contínua das proteínas do corpo. Estes *pools* são a fonte de aminoácidos para a ressíntese das proteínas do corpo e um grande conjunto de derivados de aminoácidos, assim como para a conversão de carboidratos e gordura. Uma quantidade muito pequena de aminoácidos e proteínas é perdida do corpo pela urina; pele, pelo, unhas e, nas mulheres, no fluxo menstrual. A principal via para a perda de aminoácidos não é sua excreção, mas sua desaminação, com a eventual excreção dos átomos de nitrogênio na forma de ureia, na urina. Os termos **equilíbrio negativo de nitrogênio** e **equilíbrio positivo de nitrogênio** referem-se a uma perda ou ganho líquido, respectivamente, de aminoácidos no corpo durante um período de tempo.

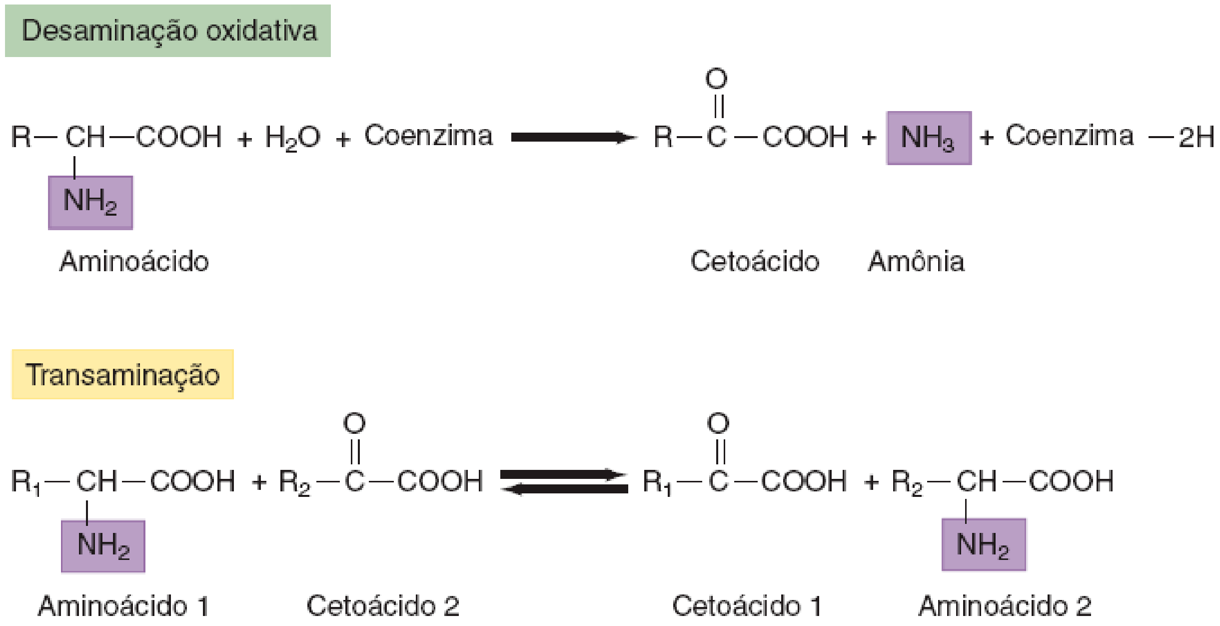


Figura 3.50 Desaminação e transaminação oxidativa dos aminoácidos.

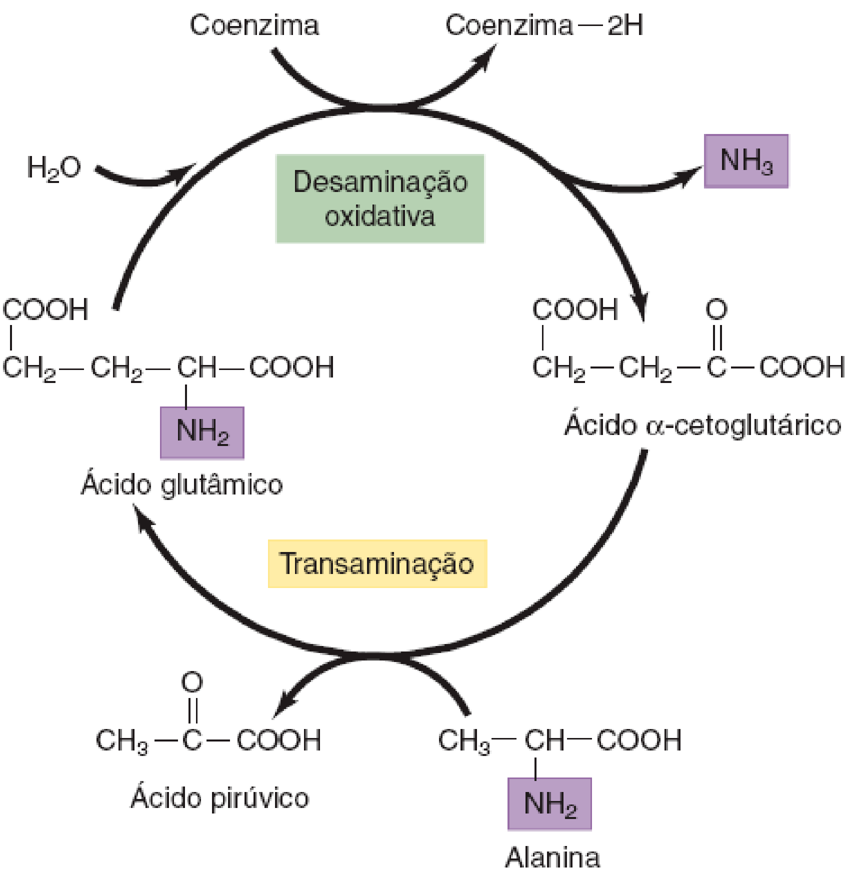


Figura 3.51 Desaminação oxidativa e transaminação dos aminoácidos ácido glutâmico e alanina produzem cetoácidos que podem entrar nas vias dos carboidratos.

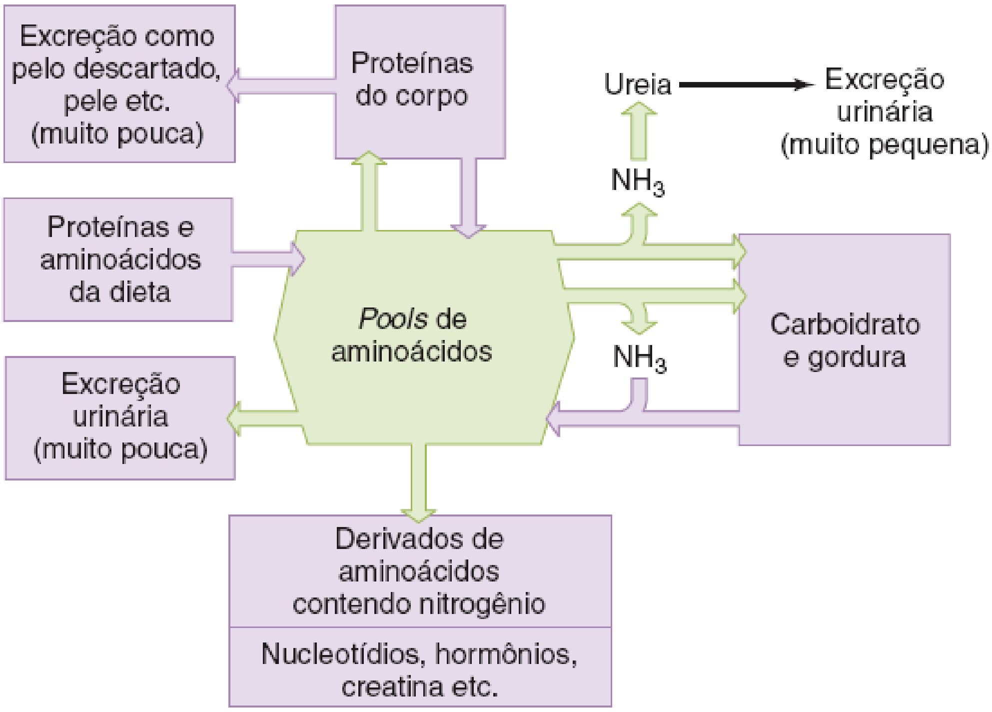


Figura 3.52 Vias do metabolismo dos aminoácidos.

Se qualquer um dos aminoácidos essenciais estiver ausente da dieta, este quadro sempre resulta em um equilíbrio negativo de nitrogênio, ou seja, perda maior que o ganho. As proteínas que requerem um aminoácido essencial ausente não podem ser sintetizadas e os outros aminoácidos que seriam incorporados a estas proteínas são metabolizados. Isto explica por que uma exigência alimentar para uma dada proteína não pode ser especificada sem considerar a composição de aminoácidos daquela proteína. A proteína é classificada em termos de como suas proporções relativas de aminoácidos se aproximam das proporções na proteína corporal média. As proteínas de maior qualidade são encontradas nos produtos derivados de animais, enquanto a qualidade da maioria das proteínas de plantas é inferior. Contudo, é bem possível obter quantidades adequadas de todos os aminoácidos essenciais a partir de uma mistura apenas de proteínas de plantas.

Resumo do metabolismo

Após analisar o metabolismo das três principais classes de moléculas orgânicas, agora é possível resumir brevemente como cada classe se relacionada com as outras e ao processo de síntese de ATP. A **Figura 3.53** ilustra as grandes vias que discutimos e as relações entre os intermediários comuns. Todas as três classes de moléculas podem entrar no ciclo de Krebs por meio de algum intermediário; portanto, todas as três classes podem ser usadas como fonte de energia para a síntese de ATP. A glicose pode ser convertida em gordura ou em alguns aminoácidos por meio de intermediários comuns como piruvato, oxalacetato e acetil coenzima A. Da mesma forma, alguns aminoácidos podem ser convertidos em glicose e gordura. Os ácidos graxos não podem ser convertidos em glicose por causa da irreversibilidade da reação convertendo piruvato para acetil coenzima A, mas a parte glicerol dos triglicerídios pode ser convertida em glicose. Os ácidos graxos podem ser usados para sintetizar partes dos cetoácidos usados para formar alguns aminoácidos. O metabolismo é, portanto, um processo altamente integrado no qual todas as classes de macromoléculas de nutrientes podem ser usadas para fornecer energia e no qual cada classe de molécula pode ser usada para sintetizar a maioria, mas não todos os membros de outras classes.

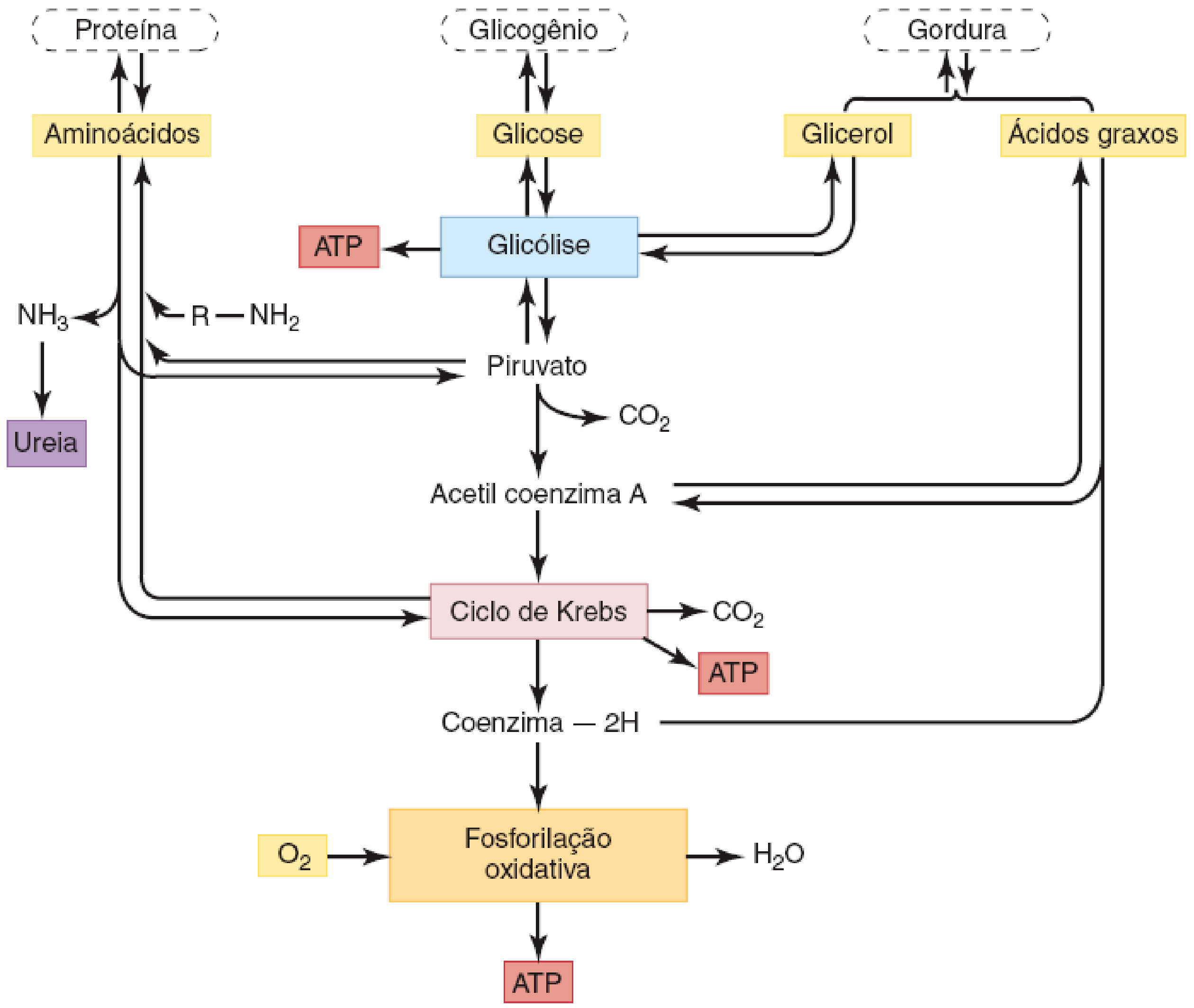


Figura 3.53 As relações entre as vias para o metabolismo de proteína, carboidrato (glicogênio) e gordura (triglicerídio). (À medida que você observa esta figura, considere-a no contexto do princípio geral da fisiologia de que os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de matéria e energia.)

3.16 Nutrientes essenciais

Cerca de 50 substâncias necessárias para a função corporal normal ou ideal não podem ser sintetizadas pelo corpo ou são sintetizadas em quantidades inadequadas para manter o ritmo com as taxas nas quais elas são degradadas ou excretadas. Tais substâncias são conhecidas como **nutrientes essenciais** (Quadro 3.8). Como elas são todas removidas do corpo em uma taxa finita, elas têm de ser continuamente supridas nos alimentos que ingerimos.

O termo *nutriente essencial* é reservado para substâncias que satisfazem dois critérios: (1) precisam ser essenciais para a saúde e (2) não devem ser sintetizadas pelo corpo em quantidades adequadas. Portanto, a glicose, embora "essencial" para o metabolismo normal, não é classificada como nutriente essencial porque o corpo normalmente pode sintetizar toda a glicose que precisa, a partir de aminoácidos, por exemplo. Além disso, a quantidade de um nutriente essencial que precisa existir na dieta para manter a saúde não é um critério para determinar se a substância é essencial. São necessários aproximadamente 1.500 g de água, 2 g do aminoácido metionina e apenas 1 mg da vitamina tiamina por dia.

A água é um nutriente essencial porque o corpo perde muito mais água na urina, pela pele e pelo sistema respiratório do que consegue sintetizar. (Lembre-se de que a água é produzida como produto final da fosforilação oxidativa, assim como a partir de várias outras reações metabólicas.) Portanto, a ingestão de água é essencial para manter o balanço hídrico.

Os elementos minerais são exemplos de substâncias que o corpo não consegue sintetizar ou degradar, mas que o corpo continuamente perde na urina, nas fezes e em várias secreções. Os principais minerais precisam ser supridos em quantidades muito grandes, enquanto são necessárias apenas pequenas quantidades dos oligoelementos.

Já observamos que nove dos 20 aminoácidos são essenciais. Dois ácidos graxos, os ácidos linoleico e linolênico, que têm várias ligações duplas e servem para importantes funções nos sistemas de mensageiros químicos, também são nutrientes essenciais. Três nutrientes essenciais adicionais – inositol, colina e carnitina – têm funções que serão descritas nos próximos capítulos, mas não caem em nenhuma categoria além de serem nutrientes essenciais. Finalmente, a classe de nutrientes essenciais conhecida como vitamina merece atenção especial.

Quadro 3.8 **Nutrientes essenciais.**

Água	
Elementos minerais	
7 principais elementos minerais (ver Quadro 2.1)	
13 oligoelementos (ver Quadro 2.1)	
Aminoácidos essenciais	
Fenilalanina	
Histidina	
Isoleucina	
Leucina	
Lisina	
Metionina	
Treonina	
Triptofano	
Valina	
Ácidos graxos essenciais	*Outros nutrientes essenciais*
Ácido linoleico	Inositol
Ácido linolênico	Colina
	Carnitina
Vitaminas	
Vitaminas hidrossolúveis	
B_1: tiamina	Complexo da vitamina B
B_2: riboflavina	Complexo da vitamina B
B_6: piridoxina	Complexo da vitamina B
B_{12}: cobalamina	Complexo da vitamina B
Niacina	Complexo da vitamina B
Ácido pantotênico	Complexo da vitamina B
Ácido fólico	Complexo da vitamina B
Biotina	Complexo da vitamina B
Ácido lipoico	
Vitamina C	
Vitaminas lipossolúveis	
Vitamina A	
Vitamina D	
Vitamina E	
Vitamina K	

Vitaminas

As vitaminas são um grupo de 14 nutrientes orgânicos essenciais necessários em quantidades muito pequenas na dieta. As exatas estruturas químicas das primeiras vitaminas a serem descobertas não eram conhecidas, e elas eram simplesmente identificadas por letras do alfabeto. A vitamina B se tornou um conjunto de oito substâncias atualmente conhecidas como complexo da vitamina B. As plantas e bactérias têm as enzimas necessárias para a síntese de vitaminas e obtemos as nossas vitaminas ao ingerir plantas ou carne dos animais que ingeriram as plantas.

As vitaminas como uma classe não compartilham uma estrutura química específica, mas podem ser divididas em **vitaminas hidrossolúveis** e **vitaminas lipossolúveis**. As vitaminas hidrossolúveis formam partes das coenzimas como NAD^+, FAD e coenzima A. As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) em geral não atuam como coenzimas. Por exemplo, a vitamina A (retinol) é usada para formar o pigmento fotossensível nos olhos e a falta desta vitamina leva a cegueira noturna. As funções específicas de cada uma das vitaminas lipossolúveis serão descritas nos próximos capítulos.

O catabolismo das vitaminas não fornece energia química, embora algumas vitaminas participem como coenzimas nas reações químicas que liberam energia a partir de outras moléculas. O aumento na quantidade de uma vitamina na dieta além de um mínimo específico não aumenta necessariamente a atividades destas enzimas para as quais a vitamina atua como uma coenzima. Apenas quantidades muito pequenas de coenzimas participam nas reações químicas que as exigem, e aumentar a concentração acima deste nível não acelera a reação.

O destino de grandes quantidades de vitamina ingeridas varia dependendo de a vitamina ser hidrossolúvel ou lipossolúvel. À medida que a quantidade de vitaminas hidrossolúveis na dieta aumenta, aumenta a quantidade excretada na urina; portanto, o acúmulo destas vitaminas no corpo é limitado. Por outro lado, as vitaminas lipossolúveis podem se acumular no corpo porque são pouco excretadas pelos rins e porque elas se dissolvem nas reservas de gordura no tecido adiposo. A ingestão de quantidades muito grandes de vitaminas lipossolúveis pode provocar efeitos deletérios.

SEÇÃO E | RESUMO

Transferência de energia celular

I. Os produtos finais da glicólise sob condições aeróbicas são ATP e piruvato; os produtos finais sob condições anaeróbicas são ATP e lactato.
   a. Os carboidratos são as únicas moléculas nutrientes principais que podem entrar na via glicolítica e as enzimas que facilitam esta via estão localizadas no citosol.
   b. Os átomos de hidrogênio gerados pela glicólise são transferidos ou para a NAD^+, que então os transfere para piruvato para formar o lactato, dessa forma regenerando a molécula da coenzima original, ou para a via da fosforilação oxidativa.
   c. A formação de ATP na glicólise ocorre via fosforilação em nível de substrato, um processo no qual um grupo fosfato é transferido de um intermediário metabólico fosforilado diretamente para ADP.

II. O ciclo de Krebs cataboliza fragmentos moleculares derivados de moléculas nutrientes e produz dióxido de carbono, átomos de hidrogênio e ATP. As enzimas que medeiam o ciclo estão localizadas na matriz mitocondrial.
   a. A acetil coenzima A, a parte acetila da qual é derivada de todos os três tipos de macromoléculas nutrientes, é o principal substrato que entra no ciclo de Krebs. Os aminoácidos também podem entrar em vários locais no ciclo ao serem convertidos em intermediários do ciclo.
   b. Durante uma rotação do ciclo de Krebs, duas moléculas de dióxido de carbono são produzidas, e quatro pares de átomos de hidrogênio são transferidos para as coenzimas. A fosforilação em nível de substrato produz uma molécula de GTP, que pode ser convertida em ATP.

III. A fosforilação oxidativa forma ATP a partir de ADP e P_i, usando a energia liberada quando o oxigênio molecular se combina com os átomos de hidrogênio para formar água.
   a. As enzimas para a fosforilação oxidativa estão nas membranas internas das mitocôndrias.
   b. Os átomos de hidrogênio derivados da glicólise, do ciclo de Krebs e da degradação dos ácidos graxos são entregues, a maioria ligada a coenzimas, para a cadeia transportadora de elétrons. A cadeia transportadora de elétrons então regenera as formas livres de hidrogênio das coenzimas NAD^+ e FAD ao transferir os hidrogênios para o oxigênio molecular para formar água.
   c. As reações da cadeia transportadora de elétrons produzem um gradiente de íons hidrogênio através da membrana mitocondrial interna. O fluxo de íons hidrogênio de volta através da membrana fornece a energia para a síntese de ATP.

Metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas

I. O catabolismo aeróbico dos carboidratos segue pela via glicolítica a piruvato. O piruvato entra no ciclo de Krebs e é degradado em dióxido de carbono e hidrogênios, que então são transferidos para as coenzimas.
   a. Cerca de 40% da energia química na glicose pode ser transferida para ATP sob condições aeróbicas; o resto é liberado como calor.
   b. Sob condições aeróbicas, um máximo de 38 moléculas de ATP pode ser formado a partir de uma molécula de glicose; até 34 da fosforilação oxidativa, duas da glicólise e duas do ciclo de Krebs.
   c. Sob condições anaeróbicas, duas moléculas de ATP podem se formar a partir de uma molécula de glicose durante a glicólise.

II. Os carboidratos são armazenados como glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos esqueléticos.

   a. Diferentes enzimas sintetizam e degradam o glicogênio. O controle destas enzimas regula o fluxo de glicose para e a partir do glicogênio.
   b. Na maioria das células, a glicose 6-fosfato é formada pela degradação do glicogênio e é catabolizada para produzir ATP. Nas células do fígado e dos músculos, a glicose pode ser derivada do glicogênio e liberada pelas células para o sangue.

III. Nova glicose pode ser sintetizada (gliconeogênese) a partir de alguns aminoácidos, lactato e glicerol via enzimas que catalisam reações reversíveis na via glicolítica. Os ácidos graxos não podem ser usados para sintetizar nova glicose.

IV. A gordura, armazenada principalmente no tecido adiposo, fornece cerca de 80% da energia armazenada no corpo.
   a. Os ácidos graxos são degradados, dois átomos de carbono por vez, na matriz mitocondrial pela betaoxidação para formar acetil coenzima A e átomos de hidrogênio, que se combinam com as coenzimas.
   b. A parte acetila da acetil coenzima A é catabolizada a dióxido de carbono no ciclo de Krebs e os átomos de hidrogênio lá gerados, mais aqueles gerados durante a betaoxidação, entram na via de fosforilação oxidativa para formar ATP.
   c. A quantidade de ATP formada pelo catabolismo de 1 g de gordura é cerca de 2,5 vezes maior que a quantidade formada a partir de 1 g de carboidrato.
   d. Os ácidos graxos são sintetizados a partir da acetil coenzima A por enzimas no citosol e estão ligadas ao glicerol 3-fosfato, produzido a partir dos carboidratos, para formar triglicerídios por enzimas no retículo endoplasmático liso.

V. As proteínas são degradadas a aminoácidos livres pelas proteases.
   a. A remoção de grupos amino dos aminoácidos gera os cetoácidos, que podem ser ou catabolizados pelo ciclo de Krebs para fornecer energia para a síntese de ATP ou convertidos em glicose e ácidos graxos.
   b. Os grupos amino são removidos por (i) desaminação oxidativa, que dá origem a amônia ou por (ii) transaminação, na qual o grupo amino é transferido para um cetoácido para formar um novo aminoácido.
   c. A amônia formada a partir da desaminação oxidativa dos aminoácidos é convertida a ureia por enzimas no fígado e então excretada na urina pelos rins.

VI. Alguns aminoácidos podem ser sintetizados a partir de cetoácidos derivados da glicose, enquanto outros não podem ser sintetizados pelo corpo e devem ser obtidos na alimentação.

Nutrientes essenciais

I. Aproximadamente 50 nutrientes essenciais são necessários para a saúde, mas não podem ser sintetizados em quantidades adequadas pelo corpo e devem ser obtidos na dieta.

II. A ingestão de grande quantidade de vitaminas hidrossolúveis leva a sua rápida excreção na urina, enquanto a grande ingestão de vitaminas lipossolúveis resulta em seu acúmulo no tecido adiposo e pode produzir efeitos tóxicos.

SEÇÃO E | TERMOS-CHAVE

3.14 Transferência de energia celular

Acetil coenzima A (acetil CoA)
Aeróbicas
ATP sintase
Cadeia transportadora de elétrons
Ciclo de Krebs
Ciclo do ácido cítrico
Ciclo do ácido tricarboxílico
Citocromos
Fosforilação em nível de substrato
Fosforilação oxidativa
Glicólise
Lactato
Piruvato
Quimiosmose

3.15 Metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas

Adipócitos
Aminoácidos essenciais
Betaoxidação
Cetoácido
Desaminação oxidativa
Equilíbrio negativo de nitrogênio
Equilíbrio positivo de nitrogênio
Glicerol 3-fosfato

Glicogênio
Glicogenólise
Gliconeogênese
Proteases
Proteólise
Tecido adiposo
Transaminação
Ureia

3.16 Nutrientes essenciais

Nutrientes essenciais
Vitaminas hidrossolúveis
Vitaminas lipossolúveis

SEÇÃO E | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Quais são os produtos finais da glicólise sob condições aeróbicas e anaeróbicas?
2. Quais são os principais substratos que entram no ciclo de Krebs, e quais são os produtos formados?
3. Por que o ciclo de Krebs opera apenas em condições aeróbicas mesmo embora ele não use o oxigênio molecular em nenhuma de suas reações?
4. Identifique as moléculas que entram na via da fosforilação oxidativa e os produtos que formam.
5. Onde estão localizadas as enzimas para o ciclo de Krebs? As enzimas para a fosforilação oxidativa? As enzimas para glicólise?
6. Quantas moléculas de ATP podem ser formadas a partir da degradação de uma molécula de glicose sob condições aeróbicas? E em condições anaeróbicas?
7. Quais moléculas podem ser usadas para sintetizar glicose?
8. Por que os ácidos graxos não podem ser usados para sintetizar glicose?
9. Descreva as vias usadas para catabolizar os ácidos graxos a dióxido de carbono.
10. Por que é mais eficiente armazenar energia como gordura em vez de glicogênio?
11. Descreva a via pela qual a glicose é convertida em gordura.
12. Descreva os dois processos pelos quais os grupos amino são removidos dos aminoácidos.
13. Os cetoácidos podem ser convertidos em que componentes?
14. Qual é a fonte de átomos de nitrogênio na ureia, e em qual órgão a ureia é sintetizada?
15. Por que a água é considerada um nutriente essencial e a glicose não?
16. Qual é a consequência de ingerir doses altas de vitaminas hidrossolúveis? E de vitaminas lipossolúveis?

CAPÍTULO 3

Estudo de caso clínico

Um homem idoso desenvolve dano muscular após mudar sua dieta



Um homem idoso com sobrepeso e sua esposa se mudaram de Nova Jersey para a Flórida para começar sua aposentadoria. O marido havia sido recentemente orientado por seu médico em Nova Jersey de que ele precisava perder peso e praticar exercícios ou corria o risco de desenvolver diabetes melito do tipo 2. Como parte de seu esforço para ficar mais saudável, o homem começou a caminhar todos os dias e adicionar mais frutas e vegetais a sua dieta no lugar de carnes vermelhas e alimentos açucarados. Cerca de 2 semanas após fazer estas mudanças, começou a sentir fraqueza, sensibilidade e cãibras nos braços e nas pernas. As cãibras evoluíram para dor intensa e ele também percebeu uma segunda mudança alarmante, sua urina estava vermelho-escura. Ele foi internado no hospital, onde foi determinado que a lesão tinha se disseminado para seus músculos esqueléticos. As células musculares mortas estavam liberando seu conteúdo intracelular para o sangue; como estas substâncias eram filtradas pelos rins do paciente, a urina ficou escura.

Após interrogar o homem, o seu médico da Flórida determinou que a única modificação na vida e rotina do homem – além da mudança para a Flórida – foram as mudanças na sua dieta e nível de exercício. Em parte porque o exercício (caminhadas lentas ao redor do quarteirão) foi considerado muito suave, ele foi descartado

como fator contribuinte para a lesão muscular. A anamnese revelou que o homem estava ingerindo uma dose alta de um medicamento chamado "estatina" todos os dias há 15 anos, para reduzir sua concentração sanguínea de colesterol. (Você aprenderá mais sobre colesterol e estatinas nos Capítulos 12, 15 e 16.) Um efeito colateral raro das estatinas é danificar o músculo esquelético; entretanto, por que este efeito colateral apareceu subitamente após 15 anos, e como poderia estar relacionado com a mudança na dieta?

Mais perguntas revelaram que o homem e sua esposa tinham se mudado para uma cidade com um grande pomar no qual os residentes locais tipicamente colhiam suas próprias toranjas (*grapefruit*). Parecia ser uma forma fortuita para suplementar sua dieta com uma fruta cítrica saudável e fresca, e consequentemente, o homem vinha bebendo até cinco grandes copos ao dia de suco de toranja recém-espremido desde sua chegada na cidade. Esta informação resolveu o quebra-cabeça do que estava acontecendo. O suco de toranja contém vários componentes chamados de furanocumarinas. Estes compostos são inibidores de uma importante enzima localizada no intestino delgado e no fígado, chamada citocromo P450 3A4 (ou CYP3A4).

Reflita e revise 1

- Quais são as formas comuns nas quais as enzimas são reguladas? (Ver as Figuras 3.36 e 3.37).

A função da CYP3A4 é metabolizar (degradar) substâncias no corpo que são potencialmente tóxicas, incluindo compostos ingeridos na dieta. Muitos medicamentos orais são metabolizados por esta enzima; você pode pensar nisso como sendo uma forma de o corpo rejeitar os compostos ingeridos que ele não reconhece. Lembre das Figuras 3.36 e 3.37 que uma das características cruciais das enzimas é que sua atividade pode ser regulada de várias formas. As furanocumarinas inibem a CYP3A4 por inibição covalente.

Algumas das estatinas, incluindo aquela que nosso paciente estava tomando, são metabolizadas pela CYP3A4 no intestino delgado. Isto tem de ser levado com conta ao calcular a dose do fármaco administrado aos pacientes, de modo que fármaco suficiente chegue à corrente sanguínea para poder exercer seu efeito benéfico de redução das concentrações de colesterol. Quando o homem começou a beber suco de toranja, entretanto, as furanocumarinas inibiram sua CYP3A4. Portanto, quando ele tomou sua dose usual de estatina, a quantidade do fármaco que chegou ao sangue foi maior que o normal, e isto continuou diariamente enquanto ele continuou tomando seu medicamento (**Figura 3.54**). Por fim, sua concentração sanguínea de estatina ficou muito alta, e ele começou a apresentar dano muscular e outros efeitos colaterais. Assim que a causa foi determinada, o paciente foi orientado a substituir o suco de toranja por outras frutas cítricas (a maioria das quais não tem furanocumarinas) e suspender o uso de estatina até sua concentração sanguínea retornar ao normal. Foram iniciados tratamentos adicionais para tratar sua lesão muscular.

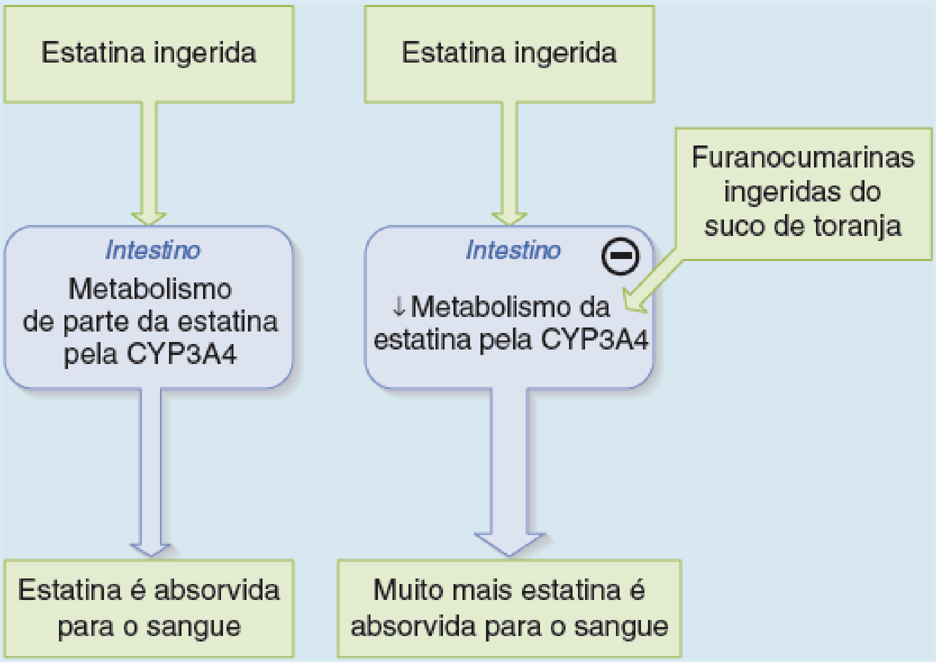


Figura 3.54 Mudanças na quantidade de fármaco redutor de colesterol (estatina) que cai na corrente sanguínea sem e com a ingestão de suco de toranja.

Este caso é um estudo fascinante de como as enzimas são reguladas e o que pode acontecer quando uma enzima que normalmente está ativa é inibida. Também destaca a importância de ler as bulas de todos os medicamentos sobre possíveis interações medicamentosas ou alimentares prejudiciais.

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e Compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual estrutura celular tem as enzimas necessárias para a fosforilação oxidativa?

a. Membrana interna das mitocôndrias
b. Retículo endoplasmático liso
c. Retículo endoplasmático rugoso
d. Membrana externa das mitocôndrias
e. Matriz das mitocôndrias

2. Qual sequência sobre a síntese de proteínas está correta?
   a. Tradução : transcrição : síntese de mRNA
   b. Transcrição : recombinação do RNA transcrito primário : translocação do mRNA : tradução
   c. Recombinação dos íntrons : transcrição : síntese de mRNA : tradução
   d. Transcrição : tradução : produção de mRNA
   e. tRNA entra no núcleo : começa a transcrição : o mRNA se desloca para o citoplasma : começa a síntese de proteínas

3. Qual opção está *incorreta* sobre as reações de ligação ligante-proteína?
   a. A modulação alostérica do local de ligação da proteína ocorre diretamente no próprio local de ligação.
   b. A modulação alostérica pode alterar a afinidade da proteína pelo ligante.
   c. A fosforilação da proteína é um exemplo de modulação covalente.
   d. Se dois ligantes podem se ligar ao local de ligação da proteína, ocorrerá a competição pela ligação.
   e. As reações de ligação são de natureza elétrica ou hidrofóbica.

4. De acordo com a lei da ação das massas, na reação a seguir,

$$CO_2 + H_2O \leftrightharpoons H_2CO_3$$

   a. aumentar a concentração de dióxido de carbono vai reduzir a velocidade da reação direta (esquerda para direita).
   b. aumentar a concentração de ácido carbônico vai acelerar a reação inversa (direita para esquerda).
   c. aumentar a concentração de dióxido de carbono vai acelerar a reação inversa.
   d. diminuir a concentração de ácido carbônico vai reduzir a velocidade da reação direta.
   e. não é necessário enzima tanto para a reação direta ou inversa.

5. Qual das opções a seguir pode ser usada para sintetizar glicose pela gliconeogênese no fígado?
   a. ácido graxo
   b. triglicerídio
   c. glicerol
   d. glicogênio
   e. ATP

6. Qual das afirmações a seguir é verdadeira?
   a. Os triglicerídios têm o menor teor de energia por grama das três maiores fontes de energia no corpo.
   b. O catabolismo da gordura gera novos triglicerídios para armazenamento no tecido adiposo.
   c. Pela massa, o conteúdo total do corpo de carboidratos excede o total de triglicerídios.
   d. O catabolismo dos ácidos graxos ocorre em etapas de dois carbonos.
   e. Os triglicerídios são os principais lipídios encontrados nas membranas plasmáticas.

7. A força da ligação ligante-proteína é uma propriedade do local de ligação chamada _____________.

8. A etapa mais lenta em uma via multienzimática é chamada ____________.

9. As estruturas de membrana que formam canais que unem os citosóis de duas células e permitem o movimento de substâncias de célula para célula são chamadas ______________.

10. O líquido dentro das células, mas não dentro das organelas, é chamado de __________.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Uma sequência de bases em uma parte de um filamento de DNA é A—G—T—G—C—A—A—G—T—C—T. Preveja
   a. A sequência de bases no filamento complementar do DNA.
   b. A sequência de bases no RNA transcrito a partir da sequência apresentada.
   Dica: consulte as Figuras 3.17 e 3.20 e também consulte a Figura 2.23 para ajuda.

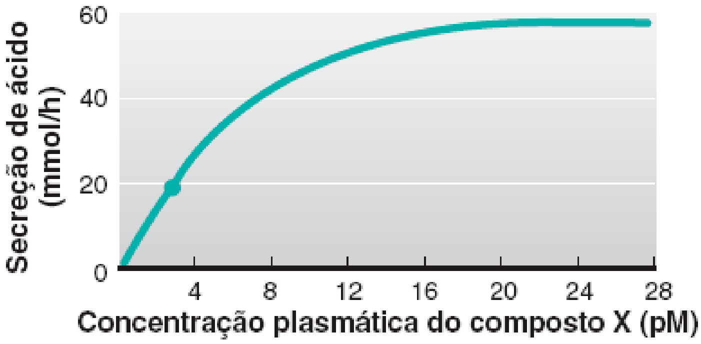
2. O código triplete no DNA para o aminoácido histidina é G–T–A. Preveja o códon de mRNA para este aminoácido e o anticódon do tRNA. *Dica*: ver Figuras 3.19 e 3.20.

3. Se uma proteína tem 100 aminoácidos, quantos nucleotídios estarão presentes no gene que codifica para essa proteína? *Dica*: consulte as Seções 3.4 e 3.5 e a Figura 3.18 para ajuda.

4. Uma variedade de mensageiros químicos que normalmente regulam a secreção de ácido no estômago se liga a proteínas nas membranas plasmáticas das células secretoras de ácido. Algumas destas reações de ligação provocam aumento da secreção de ácido, outras redução da secreção. De que formas um fármaco que provoca redução na secreção de ácido poderia estar agindo nestas células? *Dica*: consulte as Seções 3.8 e 3.9, especialmente as Figuras 3.28 e 3.31.

5. Em um tipo de diabetes, a concentração plasmática do hormônio insulina é normal, mas a resposta das células às quais a insulina se liga está muito reduzida. Sugira um motivo para isso em termos das propriedades dos locais de ligação de proteína. *Dica*: ver Seção 3.8 e Figura 3.30.

6. O gráfico a seguir mostra a reação entre a quantidade de ácido secretado e a concentração do composto X, que estimula a secreção de ácido no estômago ao se ligar a uma proteína de membrana. Na concentração plasmática de 2 pM, o composto X produz 20 mmol de secreção ácida/h.



   a. Especifique duas possibilidades nas quais a secreção de ácido pelo composto X poderia ser aumentada para 40 mmol/h.
   b. Por que aumentar a concentração do composto X para 28 pM falha em produzir mais secreção de ácido do que o aumento da concentração de X para 20 pM? *Dica*: ver Figuras 3.29 e 3.30 para ajuda.

7. Na via metabólica a seguir, qual é a taxa de formação do produto final E se o substrato A está presente em uma concentração de saturação? As velocidades máximas (produtos formados por segundo) das etapas individuais estão indicadas. *Dica*: revise a Seção 3.13 para ajuda.

$$A \xrightarrow{30} B \xrightarrow{5} C \xrightarrow{20} D \xrightarrow{40} E$$

8. Durante um jejum prolongado, quando a glicose não está sendo absorvida pelo sistema digestório, quais moléculas podem ser usadas para sintetizar nova glicose? *Dica*: ver Figura 3.48.

9. Como algumas formas de doença hepática poderiam provocar elevação das concentrações sanguíneas de amônia? *Dica*: leia o texto associado com as Figuras 3.50 e 3.51 para ajuda.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Como o princípio geral de que *a estrutura é um determinante de – e coevoluiu da – função* se aplica a células e organelas celulares? Por exemplo, qual poderia ser a importância das extensas pregas das membranas mitocondriais internas apresentadas na Figura 3.13? (Ver a Figura 3.45 para uma dica.) Como as ilustrações nas Figuras 3.27 e 3.31B se aplicam a relação entre a estrutura e a função no nível molecular (proteína)?

2. *Os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física*. Referindo-se de volta à Figura 3.26, explique como este princípio se aplica à interação de proteínas e ligantes.

3. *Os processos fisiológicos requerem a transferência e o balanço de matéria e energia*. Como este princípio geral está ilustrado na Figura 3.53 e como ele se relaciona a outro princípio fisiológico crucial de que *a homeostasia é essencial para a saúde e sobrevivência*? (Você pode consultar a Figura 1.6 e imaginar que a caixa marcada “Produto ativo” seja “ATP”.)

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 3.4 O compartimento de líquido intracelular inclui toda a água no citoplasma mais a água no núcleo. Consulte o Capítulo 1 para uma discussão sobre os diferentes compartimentos de água no corpo.

Figura 3.9 Como as zônulas de oclusão formam uma barreira para o transporte da maioria das substâncias por um epitélio, o alimento que você consome permanece no intestino até ele ser digerido para componentes utilizáveis. A partir daí, os produtos digeridos podem ser absorvidos pelo epitélio de forma controlada.

Figura 3.11 As membranas plasmáticas retêm moléculas como as enzimas no citosol, onde as enzimas são necessárias e excluem seletivamente algumas substâncias da célula. Também permitem que outras moléculas se desloquem entre os compartimentos de líquido extracelular e líquido intracelular. Elas também podem ter especializações (ver Figura 3.9) que permitem o movimento de pequenos solutos como íons de uma célula para outra. As membranas das organelas intracelulares permitem o movimento entre os compartimentos celulares de moléculas importantes como o RNA (ver Figura 3.10) ou a liberação controlada de íons reguladores como Ca^{2+} no citosol (Figura 3.11).

Figura 3.18 Um exemplo de um mRNA recombinado de forma alternativa pode aparecer como se segue, onde não existe o éxon número 2 no mRNA.

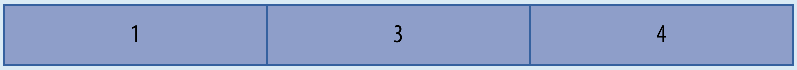


Figura 3.27 Seria mais fácil planejar fármacos para interagir com a proteína X porque ela tem menos especificidade química. Qualquer um dos ligantes de formatos semelhantes (fármacos) poderia teoricamente interagir com a proteína.

Figura 3.30 A menos que a dose do ligante seja suficientemente elevada para saturar por completo ambas as proteínas X e Y, o efeito do ligante provavelmente seria elevar a pressão arterial porque em qualquer dada concentração do ligante, a proteína Y teria uma porcentagem de saturação maior do que a proteína X. Entretanto, como a proteína X também se se combina com o ligante em certo grau, ela iria se contrapor a alguns dos efeitos da proteína Y.

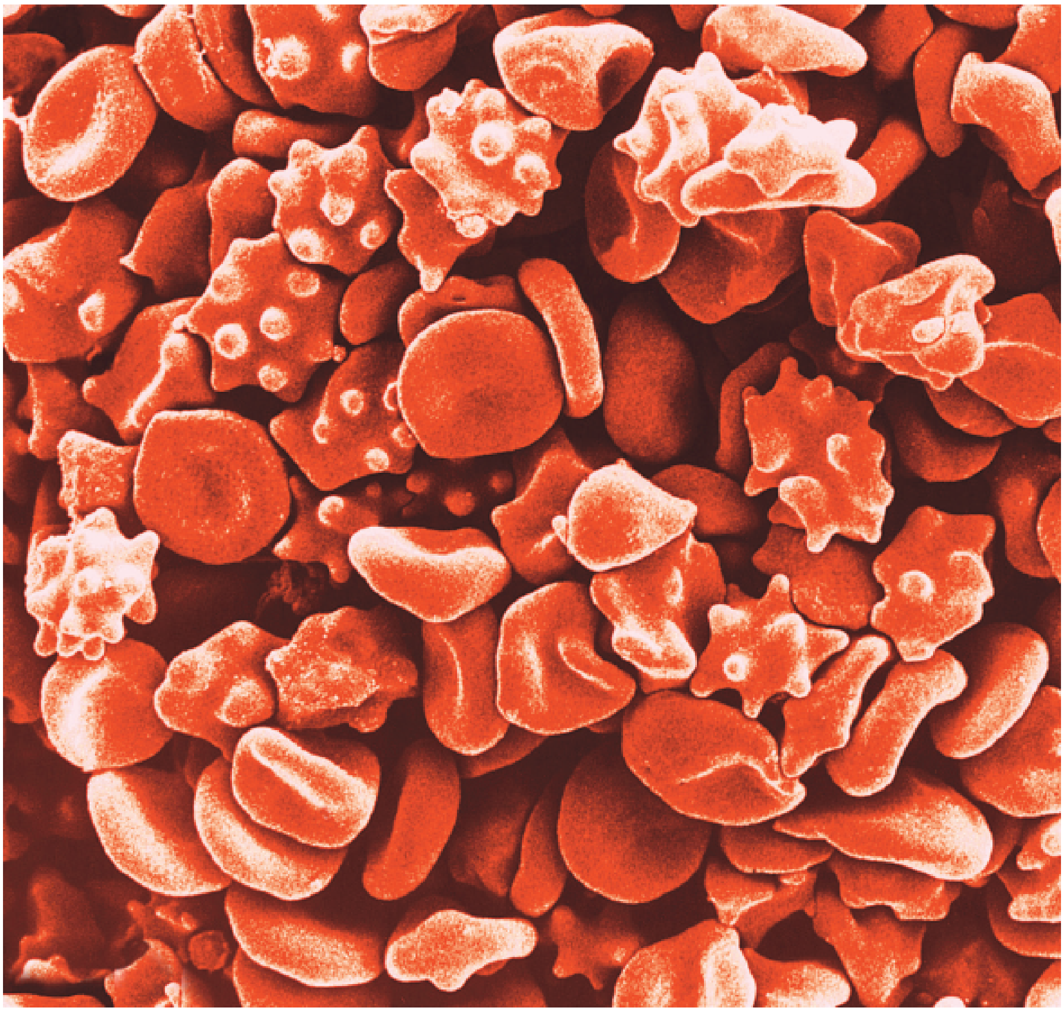
Figura 3.37 Se o produto fosse rapidamente removido ou convertido em outro produto, então a taxa de conversão do substrato em produto aumentaria de acordo com a lei da ação das massas, como descrito na Seção 3.10. Na verdade, isso tipicamente ocorre nas células.

Figura 3.45 Como descrito no Capítulo 1, a homeostasia demanda aporte contínuo de energia para manter o equilíbrio dinâmico de variáveis fisiológicas como a concentração de glicose no sangue. Essa energia provém da hidrólise da ligação fosfato terminal no ATP. Portanto, como a homeostasia demanda energia, sem a contínua síntese de ATP em todas as células, a homeostasia não é possível.

CAPÍTULO

4

Movimento de Moléculas Através das Membranas Celulares



Mudanças do formato dos eritrócitos devido à osmose; as protuberâncias observadas em algumas células devem-se à saída de água da célula.

Exocitose

4.5 Transporte epitelial

Estudo de caso clínico

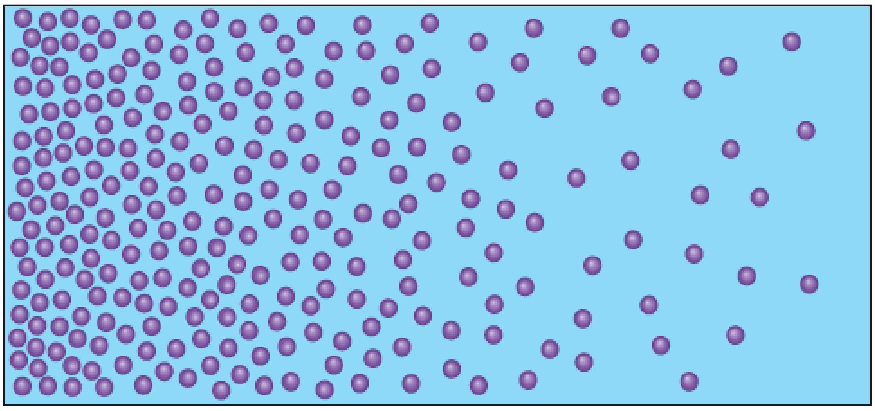
No Capítulo 3, aprendemos que os conteúdos de uma célula estão separados do líquido extracelular circundante por uma delgada bicamada de lipídios e proteínas, formando a membrana plasmática. Além disso, vimos que as membranas associadas às mitocôndrias, ao retículo endoplasmático, aos lisossomos, ao aparelho de Golgi e ao núcleo dividem o líquido intracelular em vários compartimentos delimitados por membranas. Os movimentos das moléculas e dos íons entre as várias organelas celulares e o citosol e também entre o citosol e o líquido extracelular dependem das propriedades dessas membranas. As taxas com que diferentes substâncias atravessam as membranas variam de modo considerável e, em alguns casos, podem ser controladas – aumentadas ou diminuídas – em resposta a diversos sinais. Este capítulo trata das funções de transporte das membranas, com ênfase na membrana plasmática. O movimento controlado de solutos, como íons, glicose e gases, bem como o movimento da água através das membranas, é de suma importância em fisiologia. Para citar apenas alguns exemplos, esses mecanismos de transporte são essenciais para que as células possam manter seu tamanho e formato, balanço energético e capacidade de enviar e responder a sinais elétricos ou químicos provenientes de outras células.

Ao ler a primeira seção, pense como a difusão fornece um bom exemplo do princípio geral de fisiologia introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Nas seções subsequentes, considere como se aplicam os princípios fisiológicos gerais da homeostasia e da troca controlada de materiais. ■

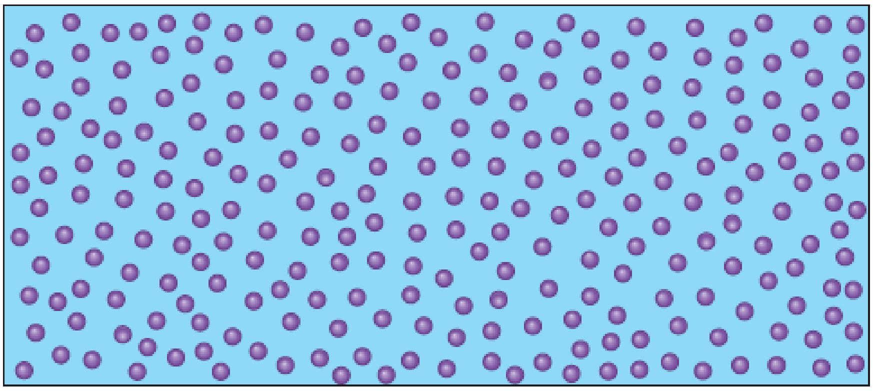
4.1 Difusão

Uma das características físicas fundamentais das moléculas de qualquer substância – sólida, líquida ou gasosa – é que elas se encontram em um estado contínuo de movimento ou vibração. A energia para a ocorrência desse movimento provém do calor; quanto mais quente uma substância, mais rápido o movimento de suas moléculas. Em solução, essas moléculas em movimento rápido não conseguem percorrer distâncias muito grandes antes de colidir com outras moléculas, sofrendo milhões de colisões a cada segundo. Cada colisão altera a direção do movimento da molécula, de modo que o trajeto de qualquer molécula se torna imprevisível. Como uma molécula pode, a qualquer instante, mover-se em qualquer direção, esse movimento é aleatório, sem direção preferida de movimento.

O movimento térmico aleatório das moléculas em um líquido ou gás acabará distribuindo-as de modo uniforme por todo o recipiente no qual se encontram. Por conseguinte, se começarmos com uma solução na qual um determinado soluto está mais concentrado em uma região do que em outra (**Figura 4.1A**), o movimento térmico aleatório irá redistribuir o soluto das regiões de maior concentração para regiões de menor concentração, até que o soluto alcance concentração uniforme em toda solução (**Figura 4.1B**). Esse movimento de moléculas de um local para outro exclusivamente como resultado de seu movimento térmico aleatório é conhecido como **difusão simples**.



A



B

Figura 4.1 Difusão simples. **A.** As moléculas inicialmente concentradas em uma região de uma solução, devido a seu movimento térmico aleatório, sofrem difusão efetiva da região de maior concentração para a de menor concentração. **B.** Com o passar do tempo, as moléculas se distribuem uniformemente por toda a solução.

O aspecto fundamental para compreender esse processo é reconhecer que as moléculas não se movem de modo propositado; seu movimento é totalmente aleatório. A probabilidade de que um maior número de moléculas se mova do lado esquerdo para o lado direito da solução mostrada na Figura 4.1A é maior do que no sentido inverso simplesmente pelo fato de que, inicialmente, existem mais moléculas no lado esquerdo. Em equilíbrio, as moléculas continuam apresentando um movimento aleatório, mas o fazem igualmente em todas as direções.

Muitos processos nos organismos vivos estão estreitamente associados à difusão simples. Por exemplo, o oxigênio, os nutrientes e outras moléculas entram nos vasos sanguíneos de menor calibre (capilares) e saem deles por difusão simples, e o movimento de muitas substâncias através das membranas plasmáticas e das membranas das organelas também ocorre por difusão simples. Dessa maneira, a difusão simples constitui um dos mecanismos fundamentais pelos quais as células mantêm a homeostasia. Na parte restante deste texto, seguiremos frequentemente a convenção, referindo-nos apenas à "difusão" quando formos descrever a difusão simples. Posteriormente, iremos analisar outro tipo de difusão, denominado difusão facilitada.

Magnitude e sentido da difusão

A **Figura 4.2** ilustra a difusão da glicose entre dois compartimentos de volumes iguais, separados por uma barreira permeável. Inicialmente, glicose é encontrada no compartimento 1, em uma concentração de 20 mmol/ℓ, e não há glicose no compartimento 2. Os movimentos aleatórios das moléculas de glicose no compartimento 1 fazem com que algumas delas se movam para o compartimento 2. O material que atravessa uma superfície em uma unidade de tempo é conhecido como **fluxo**. Esse fluxo unidirecional de glicose, do compartimento 1 para o compartimento 2, depende da concentração de glicose existente no compartimento 1. Se o número de moléculas em uma unidade de volume for duplicado, o fluxo de moléculas através da superfície daquela unidade também será duplicado, visto que duas vezes mais moléculas estarão se movendo em qualquer direção em determinado momento.

Depois de um curto período, algumas das moléculas de glicose que entraram no compartimento 2 irão se mover aleatoriamente de volta ao compartimento 1 (ver Figura 4.2, tempo B). A magnitude do fluxo de glicose do compartimento 2 para o compartimento 1 depende da concentração de glicose no compartimento 2 em qualquer momento.

O **fluxo efetivo** de glicose entre os dois compartimentos, em qualquer momento, é a diferença entre os dois fluxos unidirecionais. O fluxo efetivo determina o ganho efetivo de moléculas no compartimento 2 por unidade de tempo e a perda efetiva do compartimento 1 por unidade de tempo.

Por fim, as concentrações de glicose nos dois compartimentos tornam-se iguais em 10 mmol/ℓ. As moléculas de glicose continuam exibindo um movimento aleatório, e algumas irão passar de um compartimento para o outro. Entretanto, os dois fluxos unidirecionais são agora iguais quanto à sua magnitude, porém têm sentidos opostos; por conseguinte, o fluxo efetivo de glicose é igual a zero (ver Figura 4.2, tempo C). Nesse momento, o sistema alcançou o **equilíbrio de difusão**. Não ocorrerá alteração adicional nas concentrações de glicose dos dois compartimentos, em virtude das taxas iguais de difusão das moléculas de glicose em ambos os sentidos entre os dois compartimentos.

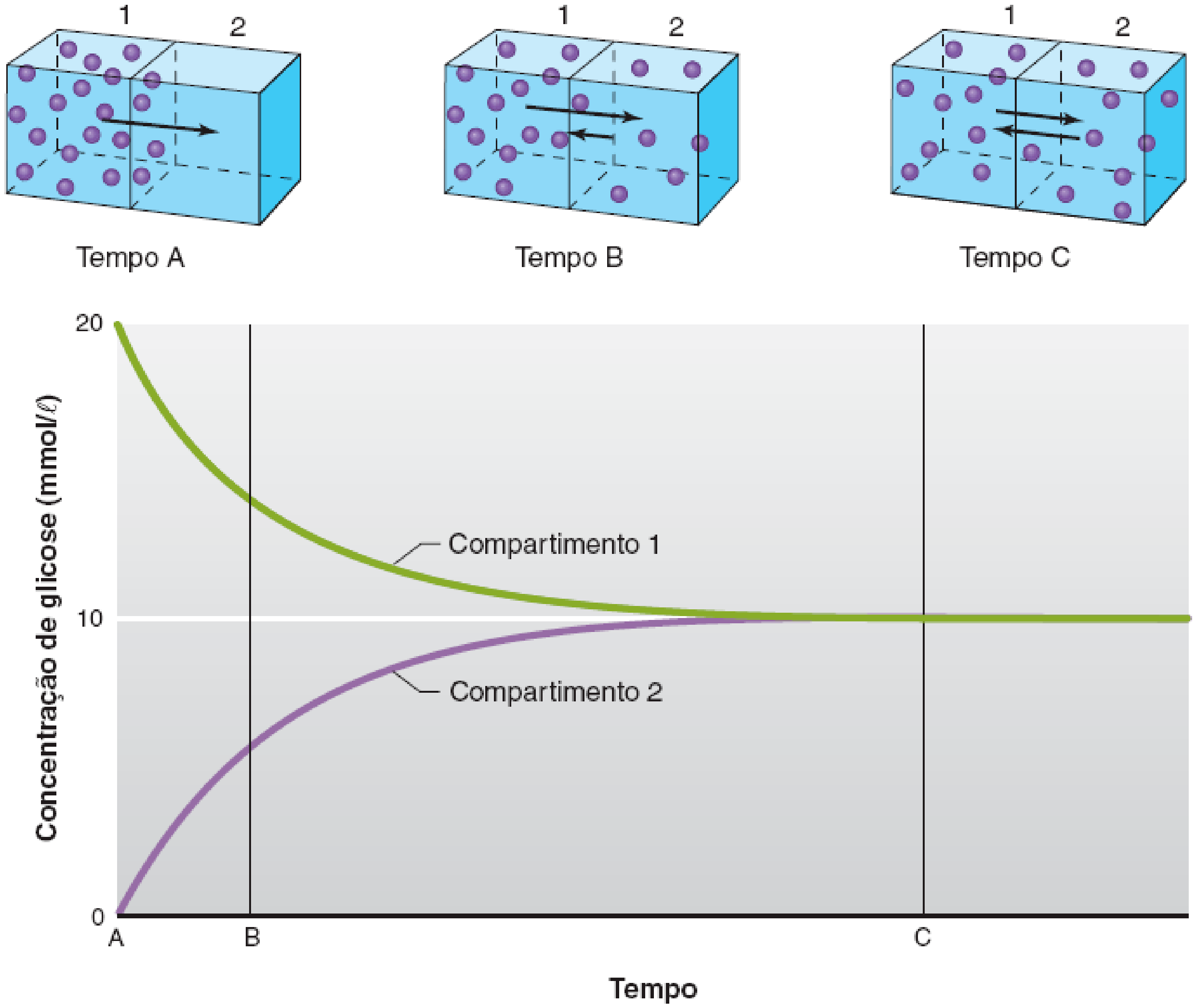


Figura 4.2 Difusão da glicose entre dois compartimentos de volumes iguais, separados por uma barreira permeável à glicose. Inicialmente, no tempo A, o compartimento contém glicose em uma concentração de 20 mmol/ℓ, e não há glicose presente no compartimento 2. No tempo B, algumas moléculas de glicose migraram para o compartimento 2, e algumas delas estão se movendo de volta para o compartimento 1. O comprimento das setas representa as magnitudes dos movimentos unidirecionais. No tempo C, foi alcançado o equilíbrio de difusão, as concentrações de glicose são iguais nos dois compartimentos (10 mmol/ℓ), e o movimento *efetivo* é igual a zero. No gráfico da parte inferior da figura, a linha verde representa a concentração no compartimento 1, enquanto a linha púrpura representa a concentração no compartimento 2. Observe que, no tempo C, a concentração de glicose é de 10 mmol/ℓ nos dois compartimentos. Nesse momento, foi alcançado o equilíbrio de difusão.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Imagine que, no tempo C, uma quantidade adicional de glicose pudesse ser adicionada ao compartimento 1, de modo que houvesse aumento instantâneo de sua concentração para 15 mmol/ℓ. Qual seria a aparência do gráfico depois do tempo C? Faça o novo gráfico na figura e indique as concentrações de glicose nos compartimentos 1 e 2 no equilíbrio de difusão. (*Nota*: na verdade, não é possível modificar instantaneamente a concentração de uma substância dessa maneira, visto que ela irá começar a se difundir imediatamente para o outro compartimento à medida que for adicionada.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Várias propriedades importantes da difusão podem ser ressaltadas nesse exemplo. Podem ser identificados três fluxos – os dois fluxos unidirecionais, que ocorrem em sentidos opostos de um compartimento para o outro, e o fluxo efetivo, que é a diferença entre eles (**Figura 4.3**). O fluxo efetivo é o componente mais importante na difusão, visto que é a taxa efetiva de transferência de material de um local para outro. Embora o movimento das moléculas individuais seja aleatório, *o fluxo efetivo é sempre maior das regiões de maior concentração para regiões de menor concentração*. Por esse motivo, diz-se frequentemente

que as substâncias movem-se a favor do gradiente de concentração por difusão. Quanto maior a diferença de concentração entre quaisquer duas regiões, maior a magnitude do fluxo efetivo. Por conseguinte, a diferença de concentração determina tanto o sentido quanto a magnitude do fluxo efetivo.

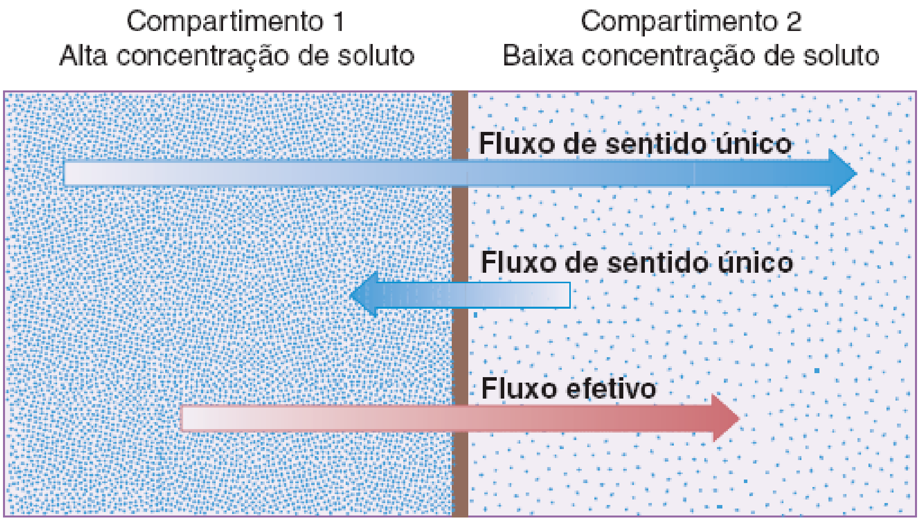


Figura 4.3 Os dois fluxos de sentido único (fluxos unidirecionais) que ocorrem durante a difusão simples de um soluto através de uma barreira e o fluxo efetivo (*i. e.*, a diferença entre os dois fluxos de sentido único). O fluxo efetivo sempre ocorre no sentido da maior concentração para a menor concentração. O comprimento das setas indica a magnitude do fluxo.

Entretanto, em qualquer diferença de concentração, a magnitude do fluxo efetivo depende de vários outros fatores: (1) temperatura – quanto mais elevada a temperatura, maior a velocidade do movimento molecular e maior o fluxo efetivo; (2) massa da molécula – as moléculas grandes, como as proteínas, possuem maior massa e movem-se mais lentamente do que as moléculas menores, como a glicose, e, consequentemente, exibem um fluxo efetivo mais lento; (3) área de superfície – quanto maior a área de superfície entre duas regiões, maior o espaço disponível para a difusão e, portanto, mais rápido o fluxo efetivo; e (4) o meio através do qual as moléculas estão se movendo – as moléculas difundem-se mais rapidamente no ar do que na água. Isso se deve ao fato de que as colisões são menos frequentes em uma fase gasosa, e, como veremos adiante, quando uma membrana plasmática está envolvida, a sua composição química influencia as taxas de difusão.

Taxa de difusão *versus* distância

A distância ao longo da qual as moléculas se difundem constitui um importante fator que determina a taxa com que elas podem alcançar uma célula a partir da corrente sanguínea ou mover-se por todo o interior de uma célula após atravessar a membrana plasmática. Embora as moléculas individuais se movam em altas velocidades, o número de colisões que elas sofrem as impede de percorrer distâncias muito longas em uma linha reta. Os tempos de difusão aumentam proporcionalmente ao *quadrado* da distância ao longo da qual as moléculas se difundem.

Por conseguinte, embora o equilíbrio de difusão possa ser rapidamente alcançado em distâncias de dimensões celulares, ele necessita de um tempo muito longo quando estão envolvidas distâncias de alguns centímetros ou mais. Para um organismo de dimensões de um ser humano, a difusão de oxigênio e nutrientes da superfície corporal para os tecidos localizados apenas alguns centímetros abaixo da superfície seria muito lenta para fornecer uma nutrição adequada. Esse problema é superado pelo sistema circulatório, que proporciona um mecanismo para o rápido movimento de materiais em grandes distâncias, utilizando uma fonte de pressão (o coração). Esse processo, conhecido como fluxo de massa, é descrito no Capítulo 12. Por outro lado, a difusão proporciona um movimento ao longo das curtas distâncias existentes entre o sangue, o líquido intersticial e o líquido intracelular.

Difusão através das membranas

Até agora, consideramos as características gerais da difusão de solutos em água. Entretanto, nos tecidos vivos, a difusão frequentemente ocorre através de membranas celulares, incluindo aquela entre os compartimentos de líquido intracelular e extracelular. Por exemplo, os produtos de degradação do metabolismo difundem-se para fora das células, enquanto os nutrientes sofrem difusão para dentro das células; em ambos os casos, os solutos precisam atravessar a membrana plasmática. Quais os efeitos que as membranas exercem sobre a difusão?

A taxa de difusão de uma substância através de uma membrana plasmática pode ser medida pelo monitoramento da taxa com que a sua concentração intracelular aproxima-se do equilíbrio de difusão com a sua concentração no líquido extracelular. Para simplificar, partiremos do pressuposto de que, devido ao grande volume de líquido extracelular, a sua concentração de solutos permanece essencialmente constante à medida que a substância se difunde para o líquido intracelular (**Figura 4.4**). À semelhança de todos os processos de difusão, o fluxo efetivo de material através da membrana ocorre da região de maior concentração (a solução extracelular, neste caso) para a região de menor concentração (o líquido intracelular). A magnitude do fluxo efetivo (*i. e.*,

a taxa de difusão J) é diretamente proporcional à diferença de concentração através da membrana ($C_e - C_i$, em que e e i indicam, respectivamente, as concentrações no exterior e no interior da célula), à área de superfície da membrana A e ao coeficiente de permeabilidade P da membrana, conforme descrito por uma forma modificada da **primeira de lei de difusão de Fick** aplicada às membranas biológicas:

$$J = PA\ (C_e + C_i)$$

O valor numérico do coeficiente de permeabilidade P é um número experimentalmente determinado para um tipo específico de molécula, em determinada temperatura; ele reflete a facilidade com que a molécula é capaz de se mover através de determinada membrana. Em outras palavras, quanto maior o coeficiente de permeabilidade, mais rápido o fluxo efetivo através da membrana para qualquer diferença de concentração e área de superfície de membrana. Dependendo da magnitude de seus coeficientes de permeabilidade, as moléculas tipicamente se difundem mil a um milhão de vezes mais lentamente através das membranas do que através de uma camada de água de espessura igual. Por conseguinte, as membranas atuam como barreiras, que reduzem consideravelmente a taxa de difusão das moléculas através de suas superfícies. O principal fator que limita a difusão através de uma membrana é a sua composição química, isto é, a parte interna hidrofóbica de sua bicamada lipídica, conforme descrito adiante.

Difusão através da bicamada lipídica. Quando os coeficientes de permeabilidade de diferentes moléculas orgânicas são examinados em relação às suas estruturas moleculares, surge uma correlação. Enquanto as moléculas polares, em sua maioria, sofrem difusão muito lenta para dentro das células ou não se difundem, as moléculas não polares difundem-se muito mais rapidamente através das membranas plasmáticas – isto é, elas apresentam grandes coeficientes de permeabilidade. A razão disso é que as moléculas não polares podem dissolver-se nas regiões não polares da membrana ocupadas pelas cadeias de ácidos graxos dos fosfolipídios de membrana. Em contrapartida, as moléculas polares possuem uma solubilidade muito menor nos lipídios da membrana. O aumento da lipossolubilidade de uma substância ao diminuir o número de grupos polares ou ionizados que ela contém irá aumentar o número de moléculas dissolvidas nos lipídios da membrana. Isso irá aumentar o fluxo da substância através da membrana. O oxigênio, o dióxido de carbono, os ácidos graxos e os hormônios esteroides são exemplos de moléculas não polares que sofrem rápida difusão através das partes lipídicas das membranas. As moléculas orgânicas que constituem os estágios intermediários das diversas vias metabólicas (Capítulo 3) são, em sua maioria, moléculas ionizadas ou polares, que frequentemente contêm um grupo fosfato ionizado; por conseguinte, apresentam baixa solubilidade na bicamada lipídica. Essas substâncias são retidas, em sua maior parte, dentro das células e das organelas, visto que elas não podem se difundir através da bicamada lipídica das membranas, a não ser que a membrana contenha proteínas especiais, como os canais iônicos, como será visto adiante. Este é um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física.

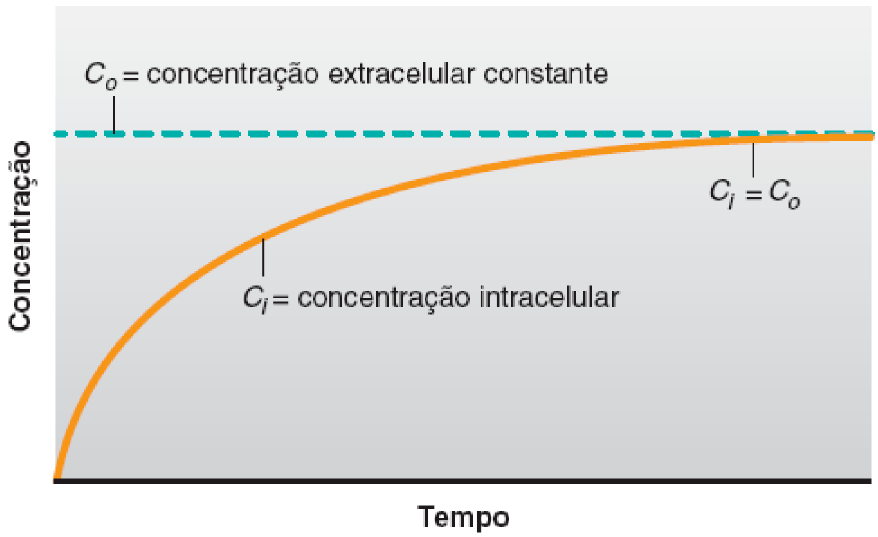


Figura 4.4 Aumento na concentração intracelular, à medida que um soluto se difunde de uma concentração extracelular constante até alcançar o equilíbrio de difusão ($C_i = C_e$) através da membrana plasmática de uma célula.

Difusão de íons através de canais iônicos. Determinados íons, como Na^+, K^+, Cl^- e Ca^{2+}, difundem-se através das membranas plasmáticas em taxas muito mais rápidas do que seria previsto com base na sua solubilidade muito baixa nos lipídios das membranas. Além disso, diferentes células possuem permeabilidades muito diferentes a esses íons, enquanto as substâncias não polares exibem permeabilidades semelhantes em quase todas as células. Além disso, as bicamadas lipídicas artificiais, que não contêm proteína, são praticamente impermeáveis a esses íons; isso indica que o componente proteico da membrana é responsável por essas diferenças de permeabilidade.

Como vimos no Capítulo 3, as proteínas integrais de membrana podem estender-se por toda a espessura da bicamada lipídica. Algumas dessas proteínas formam **canais iônicos**, que possibilitam a difusão de íons através da membrana. Uma única proteína pode ter uma conformação semelhante a uma rosca, cujo orifício na parte central forma o canal para o movimento de íons. Com mais frequência, ocorre agregação de vários polipeptídios, formando, cada um deles, uma subunidade nas paredes de um canal (**Figura 4.5**). Os diâmetros dos canais iônicos são muito pequenos, apenas ligeiramente maiores que o diâmetro dos íons que passam através deles. O pequeno tamanho dos canais impede a entrada ou a saída de moléculas maiores.

Uma importante característica dos canais iônicos é que eles podem exibir seletividade para o tipo de íon ou íons que podem se difundir através deles. Essa seletividade baseia-se no diâmetro do canal, nas superfícies polares e com carga elétrica das subunidades polipeptídicas que formam as paredes do canal e atraem ou repelem eletricamente os íons, e no número de moléculas de água associadas aos íons (a denominada água de hidratação). Por exemplo, alguns canais (canais de K^+) só possibilitam a passagem de íons potássio, enquanto outros são específicos para os íons sódio (canais de Na^+). Por esse motivo, duas membranas que apresentam a mesma permeabilidade ao K^+, por terem o mesmo número de canais de K^+, podem, entretanto, exibir permeabilidades muito diferentes ao Na^+ se tiverem um número diferente de canais de Na^+.

Efeitos das forças elétricas sobre o movimento de íons. Até agora, descrevemos o sentido e a magnitude da difusão de solutos através de uma membrana em termos da diferença de concentração de soluto através da membrana, a sua solubilidade nos lipídios da membrana, a presença de canais iônicos na membrana e a área da membrana. Quando se descreve a difusão de íons, por terem cargas elétricas, é preciso considerar um fator adicional: a presença de forças elétricas que atuam sobre os íons.

Existe uma separação de cargas elétricas através das membranas plasmáticas de todas as células. Isso é conhecido como **potencial de membrana** (**Figura 4.6**), cuja magnitude é medida em unidades de milivolts. (A origem de um potencial de membrana será descrita no Capítulo 6, no contexto da função neuronal.) O potencial de membrana fornece uma força elétrica que influencia o movimento de íons através da membrana. Um princípio fundamental da física é que cargas elétricas iguais se repelem, enquanto cargas elétricas opostas se atraem. Por exemplo, se o interior de uma célula tiver carga elétrica negativa efetiva em relação ao meio externo, como é geralmente o caso, haverá uma força elétrica atraindo íons positivos para dentro da célula e repelindo íons negativos. Mesmo se não houvesse diferença na concentração de íons através da membrana, ainda haveria um movimento efetivo de íons positivos para dentro e de íons negativo para fora da célula, devido ao potencial de membrana. Por conseguinte, o sentido e a magnitude dos fluxos de íons através das membranas dependem tanto da diferença de concentração *quanto* da diferença elétrica (o potencial de membrana). Essas duas forças propulsoras são consideradas, em conjunto, como um único **gradiente eletroquímico** combinado através da membrana.

As duas forças que constituem o gradiente eletroquímico podem, em alguns casos, opor-se uma à outra. Por exemplo, o potencial de membrana pode estar impulsionando o K^+ em determinado sentido através da membrana, enquanto a diferença de concentração para o K^+ está impelindo esses íons no sentido oposto. Neste caso, o movimento efetivo de K^+ seria determinado pelas magnitudes relativas das duas forças opostas – isto é, pelo gradiente eletroquímico através da membrana.

Regulação da difusão através dos canais iônicos. Os canais iônicos podem existir no estado aberto ou fechado (**Figura 4.7**), e podem ocorrer rapidamente alterações na permeabilidade de uma membrana a íons conforme esses canais estejam abertos ou fechados. O processo de abertura e de fechamento dos canais iônicos é conhecido como **mecanismo de comporta do canal**, à semelhança da abertura e do fechamento de um portão em uma cerca. Um canal iônico unitário pode se abrir ou fechar muitas vezes a cada segundo, sugerindo que a proteína do canal flutua entre essas conformações. Ao longo de um período extenso de tempo, em qualquer gradiente eletroquímico, o número total de íons que passam através de um canal depende da frequência de abertura do canal e do tempo durante o qual ele permanece aberto.

Três fatores conseguem alterar as conformações das proteínas dos canais, produzindo alterações na duração ou na frequência de abertura de um canal. Em primeiro lugar, a ligação de moléculas específicas às proteínas do canal pode produzir, direta ou indiretamente, ou uma alteração alostérica ou covalente na forma da proteína do canal. Uma molécula que se liga a uma proteína desse tipo é denominada ligante (ver Capítulo 3). Por conseguinte, esses canais são denominados **canais iônicos regulados por ligantes**, e os ligantes que os influenciam são, com frequência, mensageiros químicos, como aqueles liberados das terminações dos neurônios nas células-alvo. Em segundo lugar, alterações no potencial de membrana podem causar o movimento de determinadas regiões de uma proteína do canal com cargas elétricas, alterando a sua forma – trata-se dos **canais iônicos regulados por voltagem**. Em terceiro lugar, a membrana, por meio de sua deformação física (estiramento), pode afetar a conformação de algumas proteínas do canal – constituindo os **canais iônicos regulados mecanicamente**.

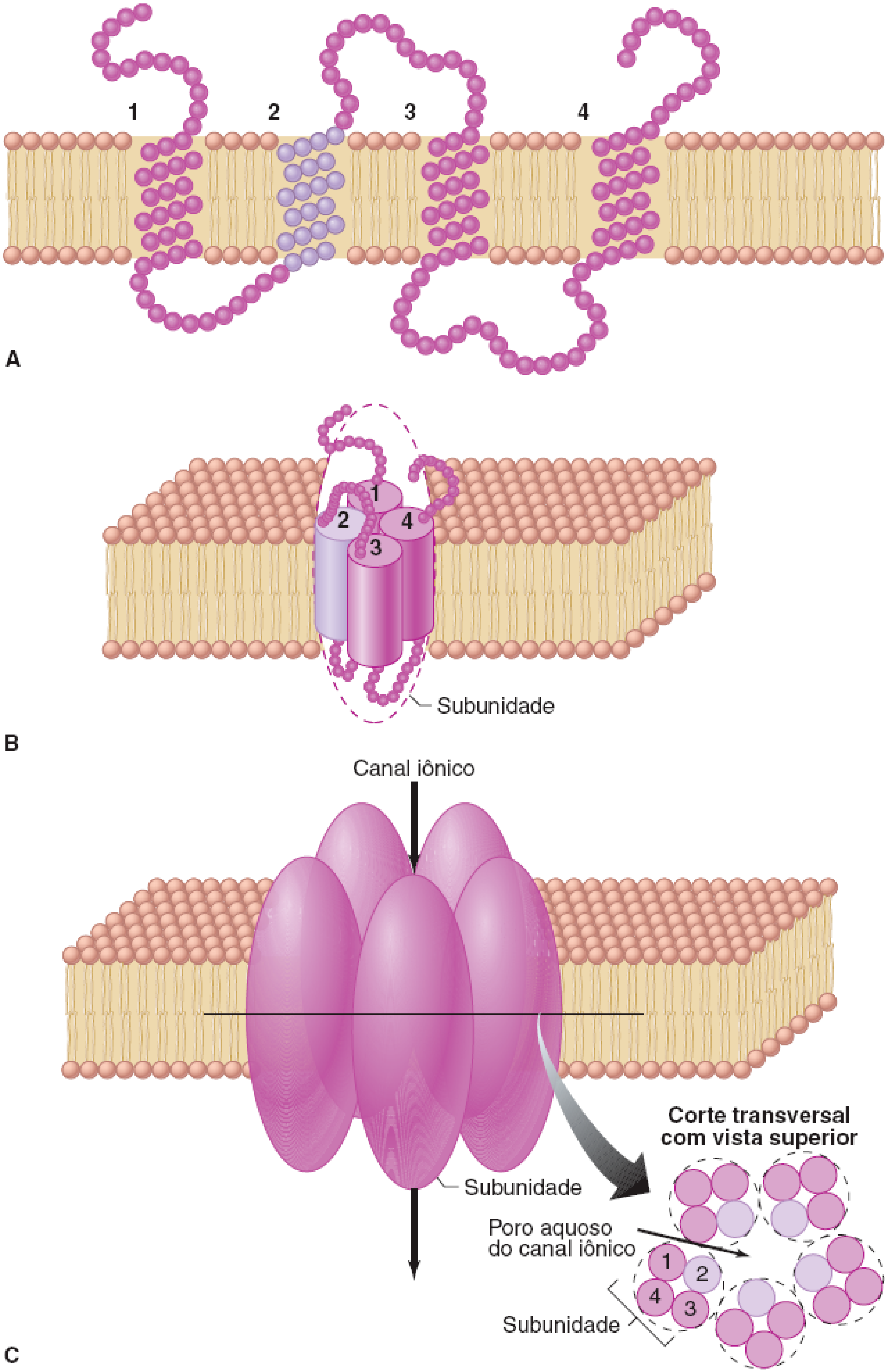


Figura 4.5 Modelo de um canal iônico composto de cinco subunidades polipeptídicas. Aminoácidos individuais são representados como contas. **A.** Uma subunidade do canal consistindo em uma proteína integral de membrana contendo quatro segmentos transmembrana (1, 2, 3 e 4), exibindo, cada um deles, uma configuração alfa-helicoidal dentro da membrana. Embora esse modelo tenha apenas quatro segmentos transmembrana, algumas proteínas de canal possuem até 12 segmentos. **B.** A mesma subunidade de (**A**) mostrada em três dimensões dentro da membrana, com as quatro hélices transmembrana agregadas entre si, representadas como cilindros. **C.** O canal iônico consiste em cinco das subunidades ilustradas em (**B**), que formam os lados do canal. Conforme ilustrado em corte transversal, o segmento transmembrana helicoidal 2 (púrpura-claro) de cada subunidade forma cada lado da abertura do canal. A presença de cadeias laterais de aminoácidos ionizados ao longo

dessa região determina a seletividade do canal aos íons. Embora esse modelo mostre as cinco subunidades como idênticas, muitos canais iônicos são formados pela agregação de vários tipos diferentes de subunidades polipeptídicas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- No Capítulo 2, aprendemos que as proteínas possuem vários níveis de estrutura. Que níveis de estrutura são evidentes no desenho do canal iônico nessa figura?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

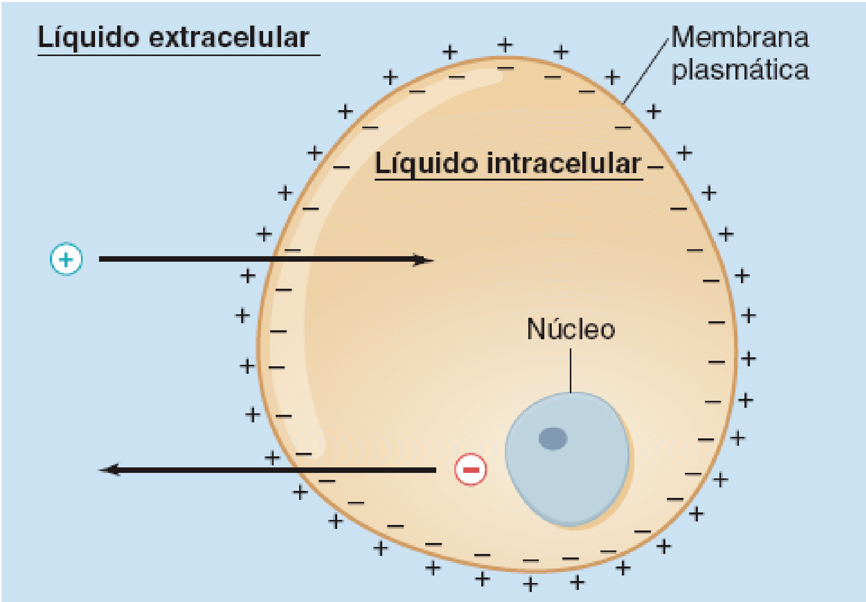


Figura 4.6 A separação das cargas elétricas através de uma membrana plasmática (o potencial de membrana) fornece a força elétrica que tende a impulsionar íons positivos (+) para dentro de uma célula e íons negativos (–) para fora dela.

Um único tipo de íon pode passar através de vários tipos diferentes de canais. Por exemplo, uma membrana pode conter canais de K^+ regulados por ligantes, canais de K^+ regulados por voltagem e canais de K^+ regulados mecanicamente. As funções desses canais iônicos regulados na comunicação celular e na atividade elétrica serão discutidas nos Capítulos 5 a 7.

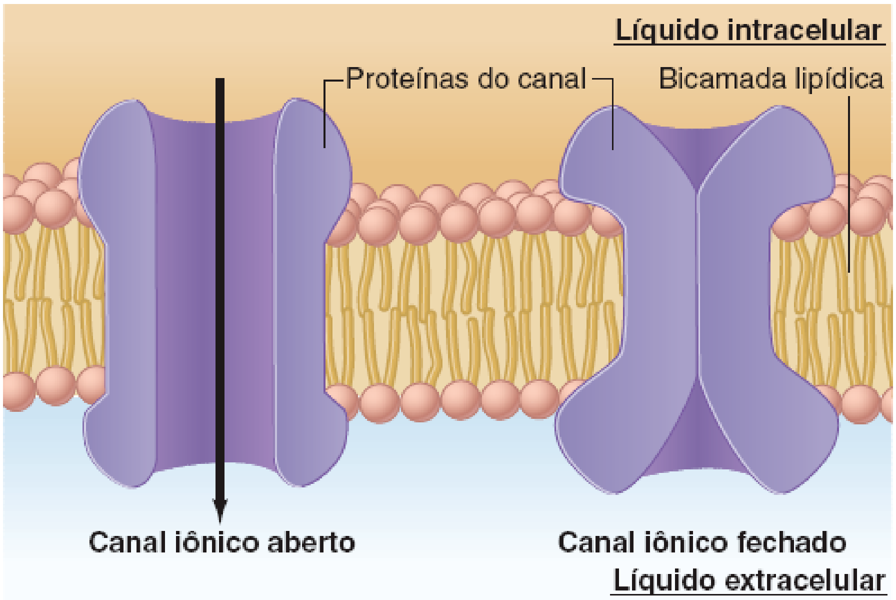


Figura 4.7 Em consequência das mudanças de conformação das proteínas que formam um canal iônico, o canal pode estar aberto, possibilitando a difusão de íons através da membrana, ou pode estar fechado. A alteração da conformação está grosseiramente exagerada para fins ilustrativos. A mudança efetiva na conformação é mais provável que seja apenas suficiente para possibilitar ou impedir a passagem de um íon.

4.2 Sistemas de transporte mediado

Um princípio geral da fisiologia é que ocorre troca controlada por materiais entre compartimentos e através das membranas celulares. Embora a difusão através dos canais iônicos regulados responda por parte do movimento transmembrana controlado de íons, ela não é responsável por todo ele. Além disso, várias outras moléculas, incluindo aminoácidos e glicose, conseguem atravessar as membranas, mas são muito polares para difundirem através da bicamada lipídica e muito grandes para se difundir através dos canais. A passagem dessas moléculas e os movimentos não difusionais de íons são mediados por proteínas integrais de membrana, conhecidas como **transportadores**. O movimento de substâncias através de uma membrana por qualquer um desses mecanismos é denominado **transporte mediado**, que depende de mudanças na conformação desses transportadores.

O soluto transportado precisa ligar-se inicialmente a um local específico em um transportador, um local exposto ao soluto em uma superfície da membrana (**Figura 4.8**). Em seguida, parte do transportador sofre mudança na sua forma, expondo esse mesmo local de ligação à solução no lado oposto da membrana. A dissociação da substância do local de ligação do transportador completa o processo de movimento do material através da membrana. Por meio desse mecanismo, as moléculas conseguem deslocar-se nos dois sentidos, acoplando-se ao transportador de um lado e desacoplando-se no outro lado. O diagrama do transportador na Figura 4.8 é apenas um modelo, visto que as alterações específicas na conformação de qualquer proteína transportadora ainda não estão bem-definidas.

Muitas das características dos transportadores e dos canais iônicos são semelhantes. Ambos envolvem proteínas de membrana e exibem especificidade química. Entretanto, diferem quanto ao número de moléculas ou íons que atravessam a membrana por meio dessas proteínas de membrana. Tipicamente, os canais iônicos movem vários milhares de vezes mais íons por unidade de tempo, em comparação com o número de moléculas movidas por transportadores. Em parte, isso se deve ao fato de que o transportador precisa modificar a sua forma para cada molécula transportada através da membrana, enquanto um canal iônico aberto pode sustentar um fluxo contínuo de íons, sem mudança na sua conformação. Por exemplo, imagine quantos carros a mais podem atravessar uma ponte, em comparação com o número de carros transportados ida e volta por uma balsa.

Existem muitos tipos de transportadores nas membranas, e cada tipo apresenta locais de ligação que são específicos para determinada substância ou para uma classe específica de substâncias relacionadas. Por exemplo, embora os aminoácidos e os açúcares sofram transporte mediado, uma proteína que transporta aminoácidos não irá transportar açúcares, e vice-versa. Assim como ocorre com os canais iônicos, as membranas plasmáticas de diferentes células contêm diferentes tipos e números de transportadores; em consequência, exibem diferenças nos tipos de substâncias transportadas e suas taxas de transporte.

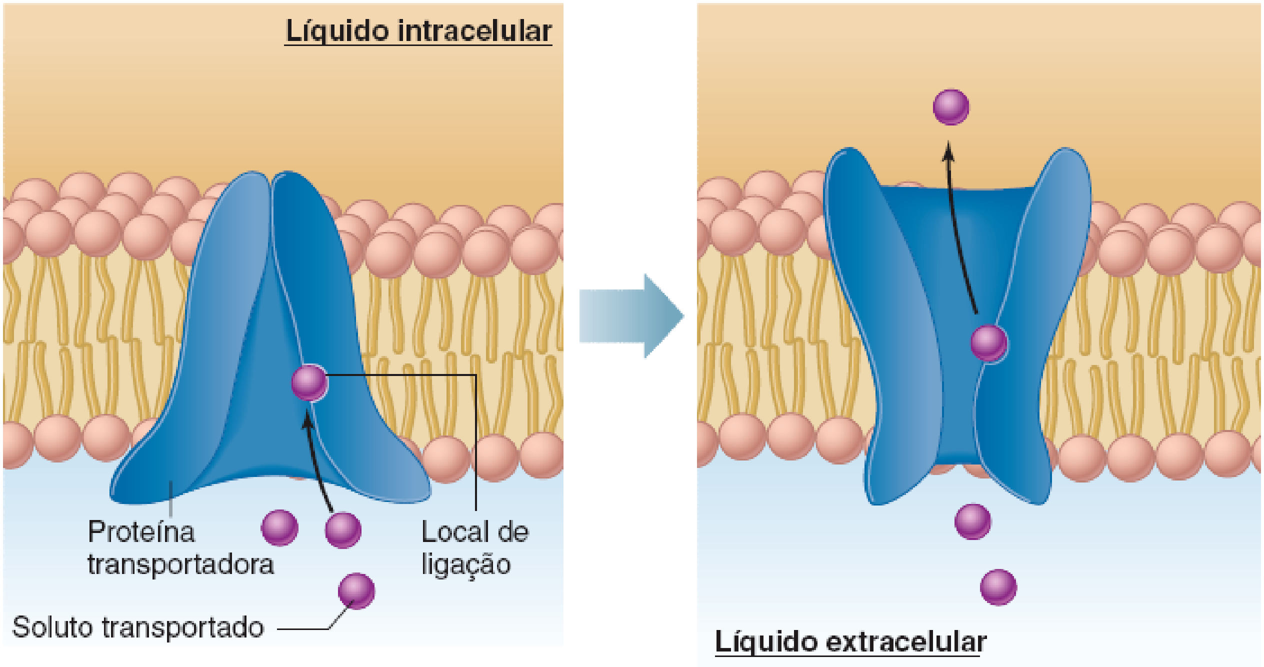


Figura 4.8 Modelo de transporte mediado. Uma mudança na conformação do transportador expõe o local de ligação do transportador primeiramente a uma superfície da membrana e, em seguida, à outra, transferindo, assim, o soluto ligado de um lado da membrana para o outro lado. Esse modelo mostra o transporte mediado efetivo a partir do líquido extracelular para dentro da célula. Em muitos casos, o transporte efetivo ocorre na direção oposta. O tamanho da alteração de conformação é exagerado para fins ilustrativos nesta figura, bem como nas subsequentes.

A magnitude do fluxo de solutos por meio de um sistema de transporte mediado é determinada por quatro fatores: (1) a concentração do soluto, (2) a afinidade dos transportadores pelo soluto, (3) o número de transportadores na membrana e (4) a taxa com que ocorre a mudança de conformação na proteína de transporte. O fluxo por meio de um sistema de transporte mediado pode ser alterado pela modificação de qualquer um desses quatro fatores.

Para qualquer soluto transportado, existe um número limitado de transportadores específicos em determinada membrana, em qualquer momento específico. À semelhança de qualquer local de ligação, à medida que aumenta a concentração do soluto a ser

transportado, o número de locais de ligação ocupados também aumenta até que os transportadores estejam saturados – isto é, até que todos os locais de ligação estejam ocupados. Quando os locais de ligação do transportador estão saturados, o fluxo máximo através da membrana foi alcançado, e não ocorrerá qualquer aumento adicional no fluxo de soluto com aumentos na concentração desse soluto. Compare o fluxo de soluto resultante do transporte mediado com o fluxo produzido por difusão através da porção lipídica de uma membrana (**Figura 4.9**). O fluxo produzido por difusão aumenta em proporção direta ao aumento da concentração extracelular, e não há limite, visto que a difusão não envolve a ligação de um número fixo de locais. (Entretanto, em concentrações iônicas muito altas, a difusão através dos canais iônicos pode aproximar-se de um valor limitante, devido ao número fixo de canais disponíveis, assim como existe um limite superior para determinar a taxa com que carros podem atravessar uma ponte.)

Entretanto, quando os transportadores estão saturados, o fluxo de transporte máximo irá depender da taxa com que as mudanças de conformação dos transportadores podem transferir seus locais de ligação de uma superfície para a outra. Essa taxa é muito mais lenta do que a taxa de difusão de íons através dos canais iônicos.

Até agora, descrevemos o transporte mediado como se todos os transportadores tivessem propriedades semelhantes. De fato, existem dois tipos de transporte mediado – a difusão facilitada e o transporte ativo.

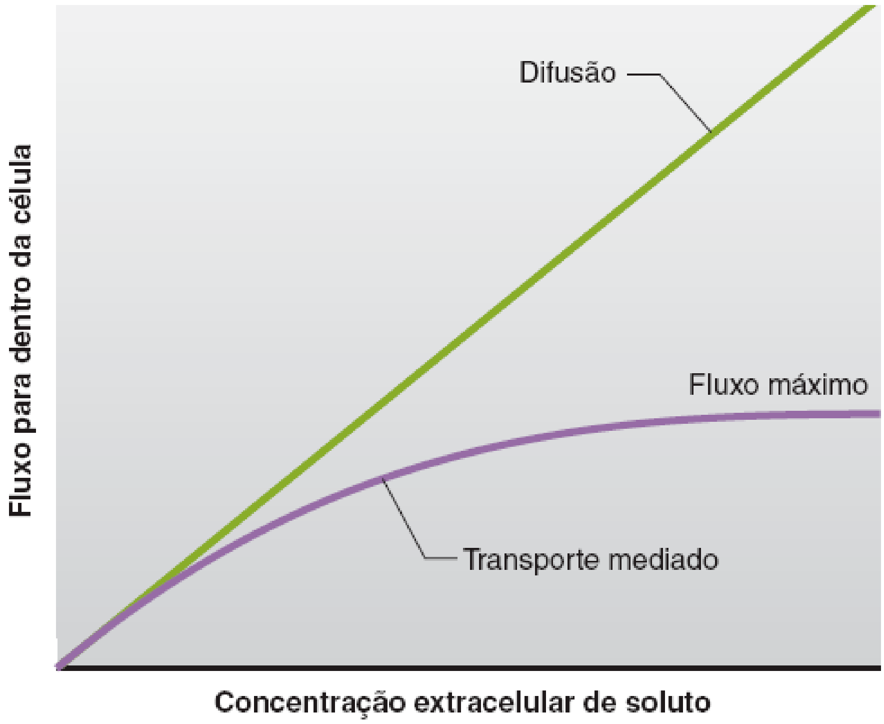


Figura 4.9 O fluxo de moléculas difundindo para dentro de uma célula através da bicamada lipídica de uma membrana plasmática (linha verde) aumenta de modo contínuo proporcionalmente à concentração extracelular, enquanto o fluxo de moléculas através de um sistema de transporte mediado (linha púrpura) alcança um valor máximo.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que poderia determinar o valor do fluxo máximo de um sistema de transporte mediado, como aquele mostrado aqui?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Difusão facilitada

À semelhança da difusão simples, o fluxo efetivo de uma molécula através de uma membrana, na **difusão facilitada**, sempre ocorre de uma concentração mais elevada para uma concentração mais baixa ou a favor do gradiente de concentração através de uma membrana. A diferença fundamental entre esses dois processos é que a difusão facilitada utiliza um transportador para mover o soluto, como na Figura 4.8. A difusão facilitada efetiva continua até que as concentrações do soluto nos dois lados da membrana se tornem iguais. Neste ponto, o número de moléculas se ligando ao transportador na superfície externa da célula e movendo-se para dentro da célula é igual ao número de moléculas se ligando na superfície interna e saindo da célula. Nem a difusão simples nem a difusão facilitada estão diretamente acopladas com a energia (ATP) derivada do metabolismo. Por esse motivo, são incapazes de produzir um fluxo efetivo de soluto de uma concentração mais baixa para uma concentração mais alta através de uma membrana.

Dentre os sistemas mais importantes de difusão facilitada no corpo destacam-se os que medeiam o transporte da glicose através das membranas plasmáticas. Sem esses transportadores de glicose (ou GLUT), as células seriam praticamente impermeáveis à glicose, que é uma molécula polar. Seria esperado que, como resultado da difusão facilitada, a concentração de

glicose no interior das células se tornasse igual à sua concentração extracelular. Entretanto, isso não ocorre na maioria das células, visto que a glicose é metabolizada no citosol a glicose 6-fosfato quase tão rapidamente quanto ela entra (ver Figura 3.41). Em consequência, a concentração intracelular de glicose permanece mais baixa do que a sua concentração extracelular, e ocorre um fluxo efetivo contínuo de glicose para dentro das células. Em capítulos posteriores, você irá aprender que o número de moléculas de GLUT nas membranas plasmáticas de muitas células pode ser regulado pelo sistema endócrino. Dessa maneira, a difusão facilitada contribui de modo significativo para a homeostasia metabólica.

Transporte ativo

O **transporte ativo** difere da difusão facilitada, visto que ele utiliza energia para mover uma substância *contra seu gradiente de concentração* através de uma membrana (**Figura 4.10**). Do mesmo modo como ocorre com a difusão facilitada, o transporte ativo exige a ligação de uma substância ao transportador na membrana. Como esses transportadores movem a substância *contra o gradiente*, eles frequentemente são designados como bombas. A exemplo dos transportadores da difusão facilitada, os transportadores do transporte ativo exibem especificidade e saturação – isto é, o fluxo através do transportador é máximo quando todos os locais do transportador estão ocupados.

O movimento efetivo do soluto de uma concentração mais baixa para uma concentração mais alta e a manutenção de uma concentração estacionária mais alta em um lado de uma membrana só podem ser alcançados com um aporte contínuo de energia no processo de transporte ativo. São conhecidos dois meios de acoplamento da energia aos transportadores: (1) o uso direto de ATP no **transporte ativo primário**, e (2) o uso de um gradiente eletroquímico através de uma membrana para impulsionar o processo no **transporte ativo secundário**.

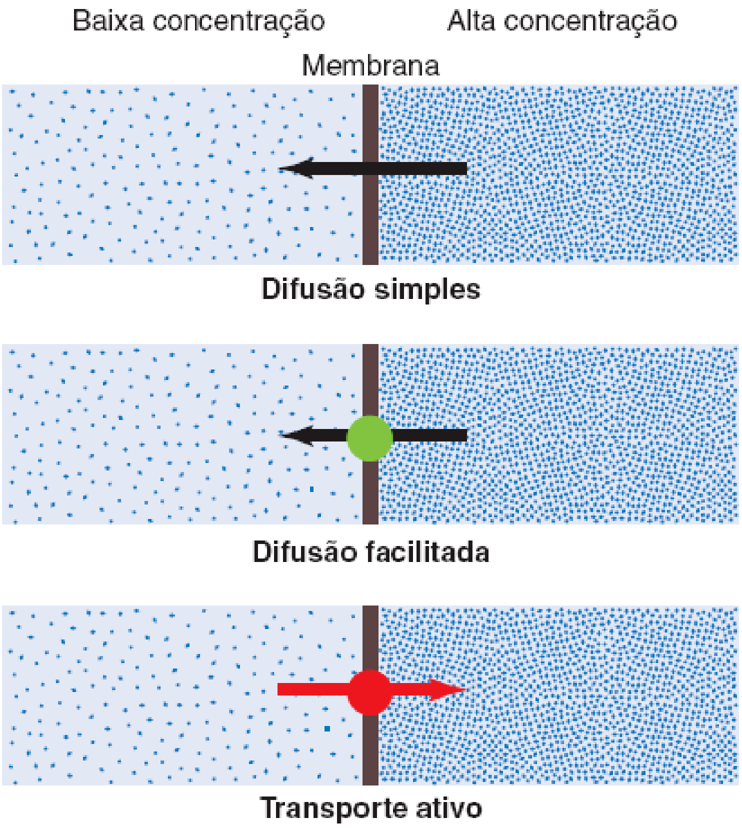


Figura 4.10 Sentido do fluxo efetivo de solutos que atravessam uma membrana por difusão simples (de uma concentração elevada para uma concentração baixa), por difusão facilitada (de uma concentração alta para uma concentração baixa) e por transporte ativo (de uma concentração baixa para uma concentração alta). Os círculos coloridos representam as moléculas transportadoras.

Transporte ativo primário. A hidrólise do ATP por um transportador fornece a energia para o transporte ativo primário. O próprio transportador é uma enzima, denominada *ATPase*, que catalisa a degradação do ATP e, no processo, se autofosforila. A fosforilação da proteína transportadora é um tipo de modulação covalente, que modifica a conformação do transportador e a afinidade do local de ligação do transportador ao soluto.

Um dos exemplos mais bem estudados de transporte ativo primário é o movimento de íons sódio e potássio através das membranas plasmáticas pela **bomba de Na^+/K^+ ATPase**. Esse transportador, que está presente em todas as células, transporta o Na^+ do líquido intracelular para o extracelular, enquanto move o K^+ na direção oposta. Em ambos os casos, os movimentos dos íons ocorrem contra seus respectivos gradientes de concentração. A **Figura 4.11** ilustra a sequência da bomba de Na^+/K^+ ATPase que se acredita seja usada para o transporte desses dois íons em sentidos opostos. (1) Inicialmente, o transportador, com uma molécula associada de ATP, liga-se a três íons sódio em locais de alta afinidade na superfície intracelular da proteína. Existem

também dois locais de ligação para o K^+; todavia, nesse estágio, eles se encontram em um estado de baixa afinidade e, portanto, não se ligam ao K^+ intracelular. (2) A ligação do Na^+ resulta em ativação de uma atividade de ATPase inerente da proteína transportadora, produzindo fosforilação da superfície citosólica do transportador e liberação de uma molécula de ADP. (3) A fosforilação resulta em uma mudança na conformação do transportador, expondo o Na^+ ligado ao líquido extracelular e, ao mesmo tempo, reduzindo a afinidade dos locais de ligação pelo Na^+. O Na^+ é liberado dos seus locais de ligação. (4) A nova conformação do transportador resulta em aumento da afinidade dos dois locais de ligação pelo K^+, possibilitando a ligação de dois íons potássio ao transportador na superfície extracelular. (5) A ligação do K^+ resulta em desfosforilação do transportador. Isso restaura a conformação original do transportador, com consequente redução da afinidade dos locais de ligação do K^+ e aumento na afinidade dos locais de ligação de Na^+. Em consequência, ocorre liberação de K^+ no líquido intracelular, possibilitando a ligação de Na^+ adicional (e ATP) na superfície intracelular.

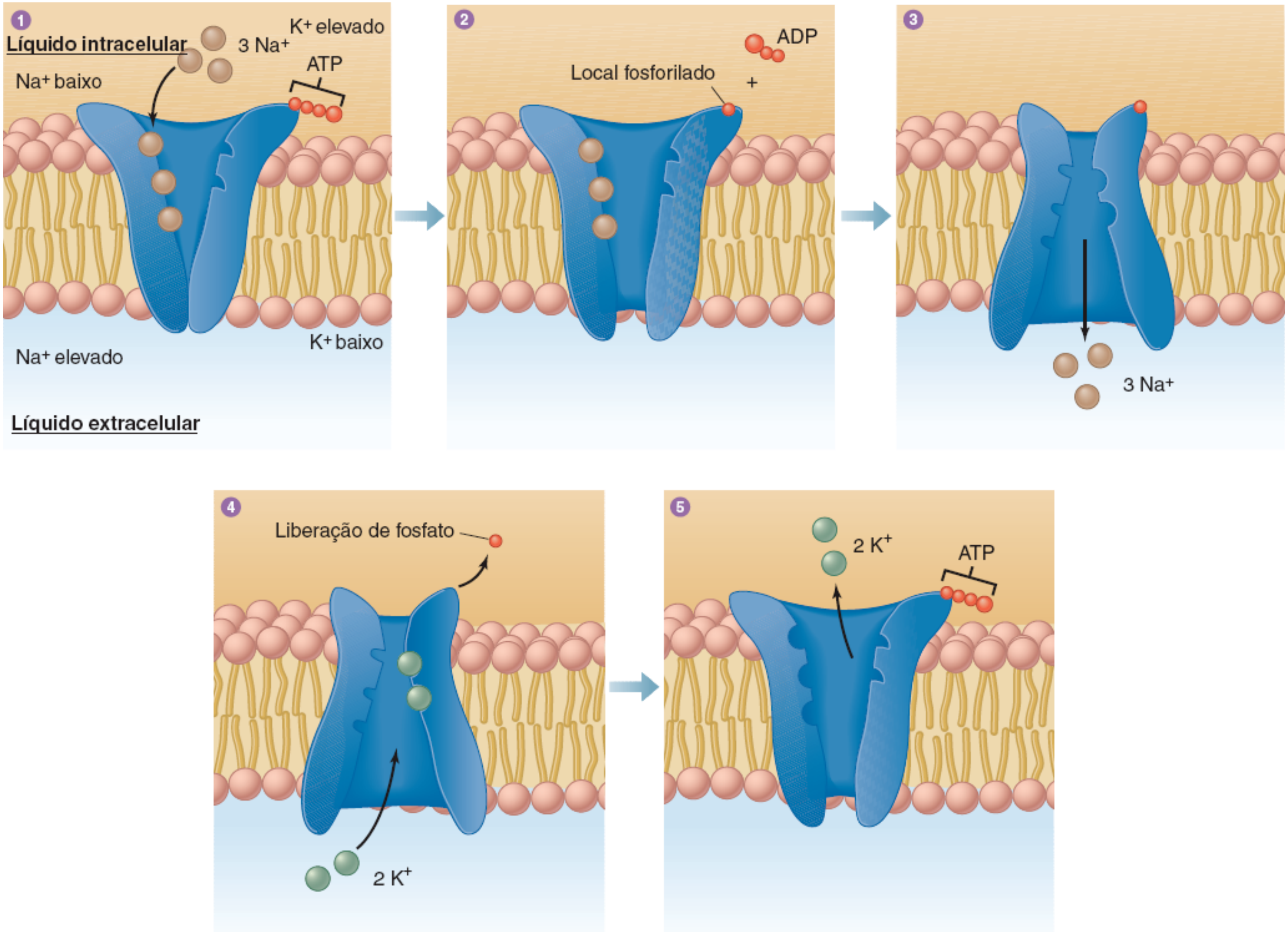


Figura 4.11 Transporte ativo do Na^+ e do K^+ mediado pela bomba Na^+/K^+ ATPase. Ver o texto para a sequência numerada de eventos que ocorrem durante o transporte.

A atividade de bombeamento do transportador ativo primário Na^+/K^+ ATPase estabelece e mantém a distribuição característica de alta concentração intracelular de K^+ e baixa concentração intracelular de Na^+ em relação às suas respectivas concentrações extracelulares (**Figura 4.12**). Para cada molécula de ATP hidrolisada, esse transportador move três íons sódio para fora de uma célula e dois íons potássio para dentro da célula. Isso resulta em uma transferência efetiva de carga elétrica positiva para o exterior da célula; por conseguinte, esse processo de transporte não é eletricamente neutro e, dessa maneira, sua participação é pequena no estabelecimento do potencial de membrana de uma célula (ver Figura 4.6).

Além do transportador Na^+/K^+ ATPase, as principais proteínas de transporte ativo primário encontradas na maioria das células são: (1) a Ca^{2+} ATPase; (2) a H^+ ATPase e (3) a H^+/K^+ ATPase. Em seu conjunto, as atividades destes e de outros sistemas de transporte ativo respondem por uma parte significativa da energia total utilizada pelo corpo humano. Ca^{2+} ATPase é encontrada na membrana plasmática e nas membranas de várias organelas, incluindo as membranas do retículo endoplasmático. Na membrana plasmática, o sentido do transporte ativo de Ca^{2+} é do citosol para o líquido extracelular. Nas membranas das organelas, o sentido e do citosol para dentro do lúmen da organela. Por conseguinte, o transporte ativo de Ca^{2+} para fora do citosol, por meio da Ca^{2+} ATPase, é um dos motivos pelos quais o citosol da maioria das células apresenta uma concentração muito baixa de Ca^{2+}, de cerca de 10^{-7} mol/ℓ, em comparação com uma concentração extracelular de Ca^{2+} de 10^{-3} mol/ℓ, ou seja, 10.000 vezes maior. Esses mecanismos de transporte ajudam a assegurar a homeostasia intracelular do Ca^{2+}, uma importante

função em virtude das numerosas atividades fisiológicas das células que são reguladas por alterações na concentração de Ca^{2+} (p. ex., a liberação das secreções celulares de suas vesículas de armazenamento para o líquido extracelular).

H^+ ATPase é encontrada na membrana plasmática e nas membranas de várias organelas, incluindo as membranas mitocondriais internas e dos lisossomos. Na membrana plasmática, a H^+ ATPase move o H^+ para fora das células e, dessa maneira, ajuda a manter o pH celular. Todas as enzimas no corpo exigem uma estreita faixa de pH para a sua atividade ideal; por conseguinte, esse processo de transporte ativo é vital para o metabolismo e a sobrevida das células.

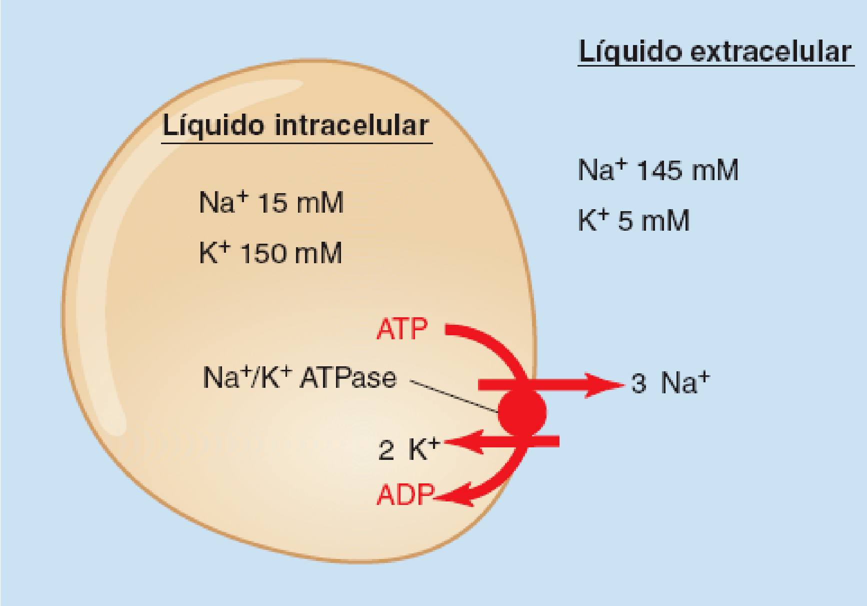


Figura 4.12 O transporte ativo primário de íons sódio e potássio em direções opostas pela Na^+/K^+ APTase nas membranas plasmáticas é responsável pelas baixas concentrações intracelulares de Na^+ e altas concentrações intracelulares de K^+. Para cada ATP hidrolisado, três íons sódio saem de uma célula, enquanto dois íons potássio entram.

H^+/K^+ ATPase é encontrada nas membranas plasmáticas de numerosas células, como as células secretoras de ácido do estômago, onde ela bombeia um H^+ para fora da célula e move um K^+ para dentro da célula, para cada molécula de ATP hidrolisada. Os íons hidrogênio entram no lúmen do estômago, onde desempenham importante função na digestão das proteínas.

Transporte ativo secundário. No transporte ativo secundário, o movimento de um íon a favor de seu gradiente eletroquímico está acoplado ao transporte de outra molécula, frequentemente um nutriente orgânico, como a glicose ou um aminoácido. Por conseguinte, os transportadores que medeiam o transporte ativo secundário apresentam dois locais de ligação, um deles para um íon – tipicamente, mas nem sempre, Na^+ – e outro para uma segunda molécula. A **Figura 4.13** fornece um exemplo desse tipo de transporte. Nesse exemplo, o gradiente eletroquímico para o Na^+ é dirigido para dentro da célula, em virtude da concentração mais elevada de Na^+ no líquido extracelular e do excesso de cargas elétricas negativas no interior da célula. Todavia, o outro soluto a ser transportado precisa se mover contra o seu gradiente de concentração para dentro da célula. Existem locais de ligação de alta afinidade para o Na^+ na superfície extracelular do transportador. A ligação do Na^+ aumenta a afinidade do local de ligação para o soluto transportado. Em seguida, o transportador sofre uma mudança de sua conformação, que expõe ambos os locais de ligação no lado intracelular da membrana. Quando o transportador muda de conformação, a sua afinidade pelo Na^+ diminui, e este se move para dentro do líquido intracelular por difusão simples, a favor de seu gradiente eletroquímico. Ao mesmo tempo, a afinidade do local de ligação do soluto diminui, liberando o soluto no líquido intracelular. Uma vez que o transportador liberou ambas as moléculas, a proteína readquire a sua conformação original. O Na^+ é então ativamente transportado de volta para fora da célula por transporte ativo primário, de tal modo que o gradiente eletroquímico do Na^+ é mantido. O soluto que foi transportado secundariamente permanece na célula. Por conseguinte, a distinção mais importante entre transporte ativo primário e transporte ativo secundário é que o transporte ativo secundário utiliza a energia armazenada de um gradiente eletroquímico para mover tanto um íon quanto um segundo soluto através da membrana plasmática. Entretanto, a criação e a manutenção do gradiente eletroquímico dependem da ação dos transportadores ativos primários.

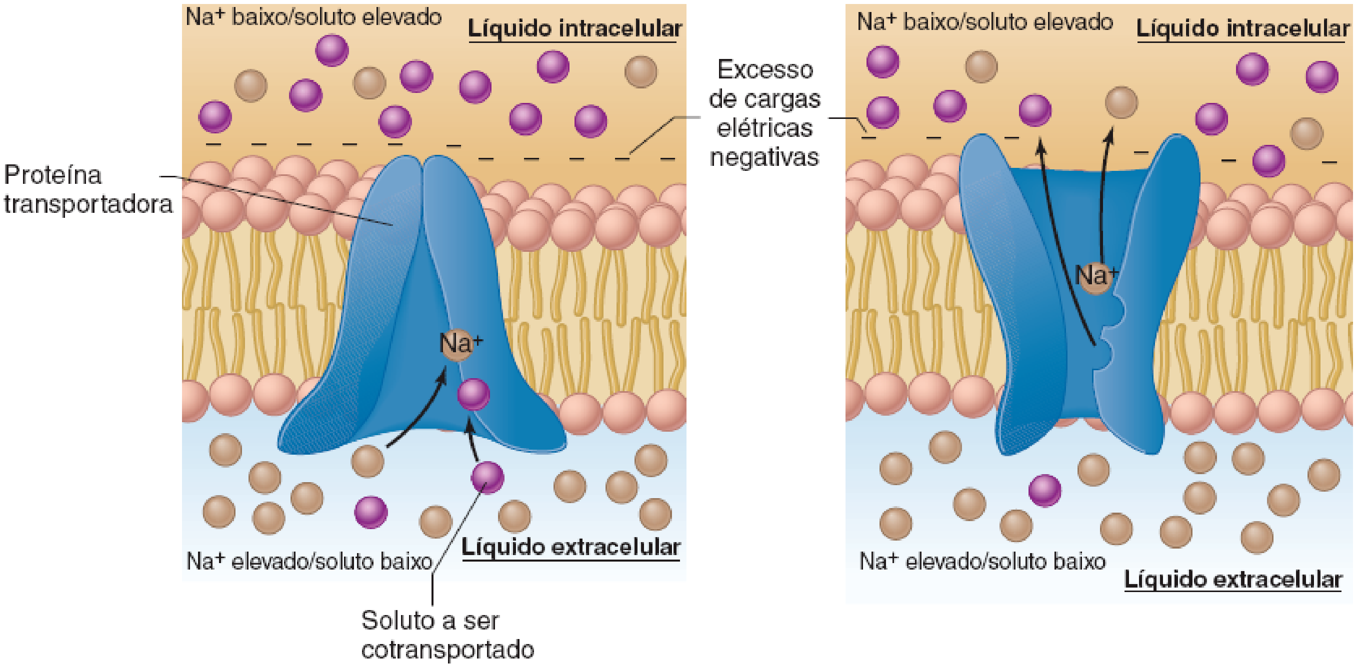


Figura 4.13 Modelo de transporte ativo secundário. Neste exemplo, a ligação de um íon sódio ao transportador produz um aumento alostérico na afinidade do local de ligação do soluto na superfície extracelular da membrana. A ligação do Na^+ e do soluto provoca uma mudança na conformação do transportador, que expõe os locais de ligação ao líquido intracelular. Na^+ difunde-se a favor de seu gradiente eletroquímico para dentro da célula, o que restaura o estado de baixa afinidade do local de ligação do soluto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Ocorre hidrólise do ATP no processo de transporte de solutos com transporte ativo secundário?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A criação de um gradiente de concentração de Na^+ através da membrana plasmática pelo transporte ativo primário de Na^+ constitui uma maneira de "armazenar" indiretamente energia, a qual pode ser então utilizada para impulsionar as bombas de transporte ativo secundário ligadas ao Na^+. Todavia, em última análise, a energia para o transporte ativo secundário deriva do metabolismo na forma de ATP, que é utilizado pela Na^+/K^+ ATPase para criar o gradiente de concentração de Na^+. Se a produção de ATP fosse inibida, o transporte ativo primário de Na^+ cessaria, e a célula não seria mais capaz de manter um gradiente de concentração de Na^+ através da membrana. Isso, por sua vez, levaria à falência dos sistemas de transporte ativo secundário que dependem do gradiente de concentração de Na^+ para a sua fonte de energia.

Conforme assinalado anteriormente, o movimento efetivo de Na^+ por uma proteína de transporte ativo secundário ocorre sempre de uma concentração extracelular elevada para dentro da célula, onde a concentração de Na^+ é mais baixa. Por conseguinte, no transporte ativo secundário, o movimento de Na^+ é sempre *a favor do gradiente*, enquanto o movimento efetivo do soluto transportado ativamente na mesma proteína de transporte é *contra o gradiente*, movendo-se de uma concentração mais baixa para uma concentração mais alta. O movimento do soluto ativamente transportado pode ser ou para dentro da célula (no mesmo sentido do Na^+), caso em que é denominado **cotransporte**, ou para fora da célula (em sentido oposto ao movimento de Na^+), que é denominado **contratransporte** (Figura 4.14). Os termos *simporte* e *antiporte* também são usados para referir-se aos processos de cotransporte e contratransporte, respectivamente.

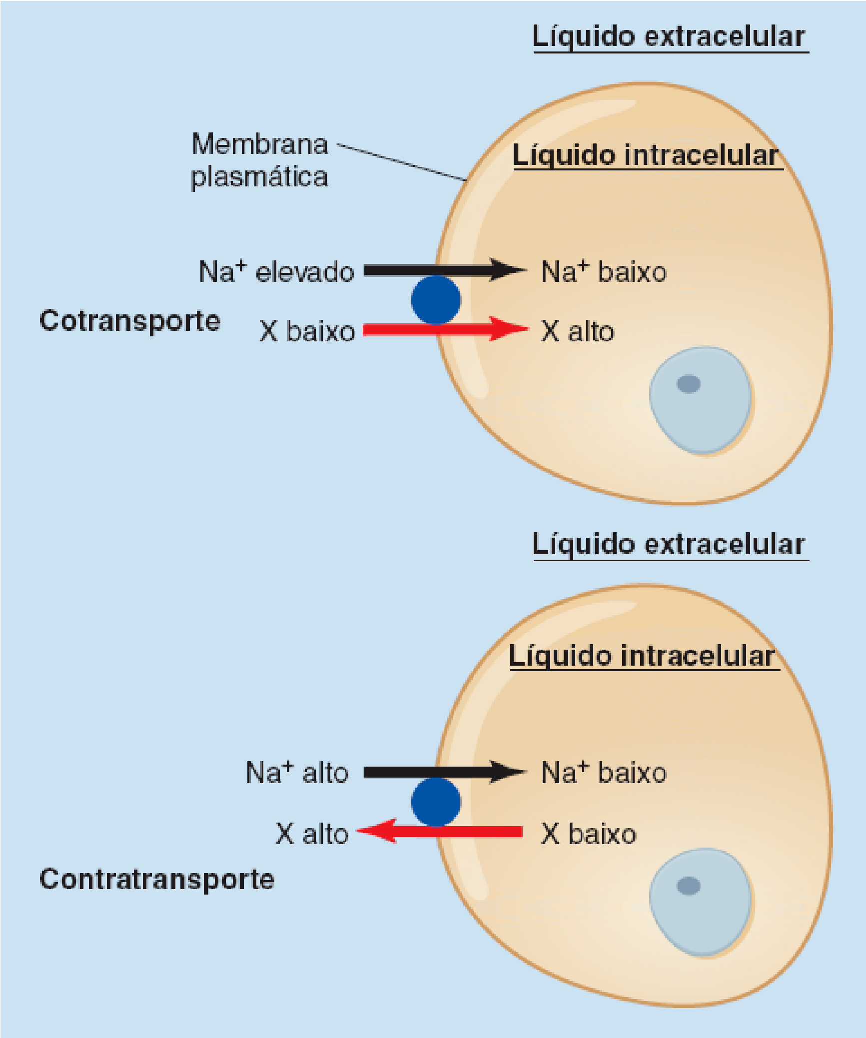


Figura 4.14 Cotransporte e contratransporte durante o transporte ativo secundário impulsionado pelo Na^+. Os íons sódio movem-se sempre *a favor* de seu gradiente de concentração para dentro de uma célula, enquanto o soluto transportado sempre se move *contra* o seu gradiente. Tanto o Na^+ quanto o soluto X transportado movem-se na mesma direção durante o cotransporte, porém em direções opostas durante o contratransporte.

Em resumo, a distribuição de substâncias entre os líquidos intracelular e extracelular é frequentemente desigual (**Quadro 4.1**) em decorrência da existência, na membrana plasmática, de transportadores ativos primários e secundários, canais iônicos e potencial de membrana. O **Quadro 4.2** fornece um resumo das principais características das diferentes vias pelas quais as substâncias se movem através das membranas celulares, enquanto a **Figura 4.15** ilustra a variedade de canais e transportadores comumente encontrados e associados ao movimento de substâncias através de uma membrana plasmática típica.

Quadro 4.1 Composição dos líquidos extracelular e intracelular.

	Concentração extracelular (mM)	Concentração intracelular (mM)*
Na^+	145	15
K^+	5	150
Ca^{2+}	1	0,0001
Mg^{2+}	1,5	12
Cl^-	100	17
HCO_3^-	24	10
P_i	2	40
Aminoácidos	2	8
Glicose	5,6	1

ATP	0	4
Proteína	0,2	4

*As concentrações intracelulares diferem discretamente de um tecido para outro, dependendo da expressão dos canais iônicos e transportadores na membrana plasmática. As concentrações intracelulares fornecidas no quadro são típicas da maioria das células. Para o Ca^{2+}, os valores representam as concentrações livres. Os níveis de cálcio total, incluindo a porção sequestrada pelas proteínas ou nas organelas, aproximam-se de 2,5 mM (extracelular) e de 1,5 mM (intracelular).

No Quadro 4.2 não está incluído o mecanismo pelo qual a água se move através das membranas. O mecanismo especial pelo qual essa molécula polar se move entre os compartimentos de líquidos corporais é discutido a seguir.

Quadro 4.2 **Principais características das vias pelas quais as substâncias atravessam as membranas.**

	Difusão		*Transporte mediado*		
	Através da bicamada lipídica	**Através de canais proteicos**	**Difusão facilitada**	**Transporte ativo primário**	**Transporte ativo secundário**
Sentido do fluxo efetivo	De uma concentração alta para uma concentração baixa	De uma concentração alta para uma concentração baixa	De uma concentração alta para uma concentração baixa	De uma concentração baixa para uma concentração alta	De uma concentração baixa para uma concentração alta
Equilíbrio ou estado de equilíbrio dinâmico	$C_e = C_i$	$C_e = C_i$*	$C_e = C_i$	$C_e \neq C_i$	$C_e \neq C_i$
Uso de proteína integral da membrana	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Fluxo máximo na concentração elevada (saturação)	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Especificidade química	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Uso de energia e fonte	Não	Não	Não	Sim: ATP	Sim: gradiente iônico (frequentemente Na^+)
Moléculas típicas que utilizam a via	Não polares: O_2, CO_2, ácidos graxos	Íons: Na^+, K^+, Ca^{2+}	Polar: glicose	Íons: Na^+, K^+, Ca^{2+}, H^+	Polares: aminoácidos, glicose, alguns íons

*Quando existe potencial de membrana, as concentrações intracelulares e extracelulares não são iguais em equilíbrio.

4.3 Osmose

A água é uma molécula polar, mas que sofre difusão muito rápida através das membranas plasmáticas da maioria das células. Esse processo é mediado por uma família de proteínas de membrana, conhecidas como **aquaporinas**, que formam canais através dos quais a água pode se difundir. O tipo e o número desses canais de água diferem em membranas distintas. Em consequência, algumas células são mais permeáveis à água do que outras. Além disso, em algumas células, o número de canais de aquaporina – e, portanto, a permeabilidade da membrana à água – pode ser alterado em resposta a diversos sinais. Isso é particularmente importante nas células epiteliais que revestem certos ductos nos rins. Como será discutido no Capítulo 14, uma das principais funções dos rins consiste em regular a quantidade de água excretada na urina; isso ajuda a manter a homeostasia da quantidade total de água nos compartimentos de líquidos corporais. As células epiteliais dos ductos renais contêm numerosas aquaporinas, cujo número pode aumentar ou diminuir, dependendo do equilíbrio hídrico do corpo em determinado momento. Por exemplo, em um indivíduo desidratado, o número de aquaporinas nas membranas das células epiteliais dos rins irá aumentar, possibilitando o movimento de uma quantidade adicional de água a partir da urina em formação nos ductos renais, de volta ao sangue. Esta é a razão pela qual o volume de urina diminui sempre que o indivíduo fica desidratado.

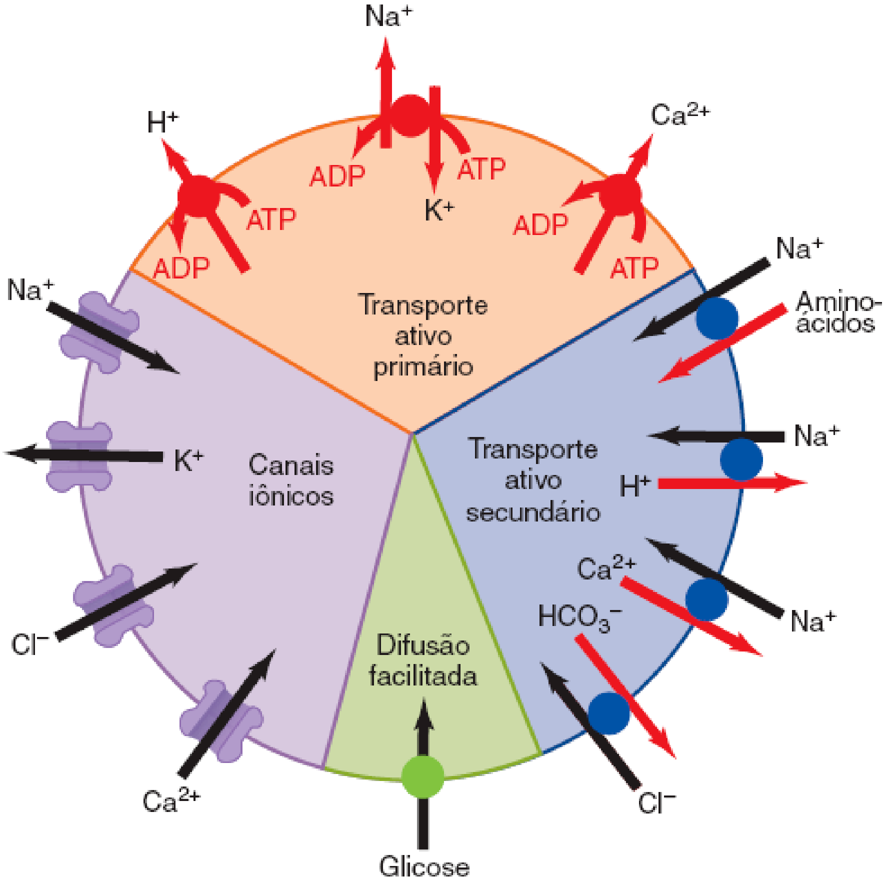


Figura 4.15 Movimento de solutos através de uma membrana plasmática típica envolvendo proteínas de membrana. Uma célula especializada pode conter outros transportadores e canais não ilustrados nesta figura. Muitas dessas proteínas de membrana podem ser moduladas por diversos sinais, levando a um aumento ou diminuição controlados nos fluxos de solutos específicos através da membrana. A estequiometria dos cotransportadores não é mostrada.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Esta figura fornece um resumo de vários dos muitos tipos de transportadores existentes nas células do corpo humano. Cite algumas maneiras pelas quais a variedade de mecanismos de transportes mostrados aqui está relacionada com o princípio geral de fisiologia segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A difusão efetiva da água através de uma membrana é denominada **osmose**. Como ocorre em qualquer processo de difusão, é preciso haver uma diferença de concentração para produzir um fluxo efetivo. Como pode uma diferença na concentração de água ser estabelecida através de uma membrana?

A adição de um soluto à água diminui a concentração de água na solução, em comparação com a concentração de água pura. Por exemplo, se um soluto, como a glicose, for dissolvido em água, a concentração de água na solução resultante será menor que a da água pura. Um determinado volume de solução de glicose contém menos moléculas de água do que um volume igual de água pura, visto que cada molécula de glicose ocupa o espaço anteriormente ocupado por uma molécula de água (**Figura 4.16**). Em termos quantitativos, um litro de água pura pesa cerca de 1.000 g, e o peso molecular da água é 18. Por conseguinte, a concentração de moléculas de água na água pura é de 1.000/18 = 55,5 M. A diminuição na concentração de água em uma solução é aproximadamente igual à concentração do soluto adicionado. Em outras palavras, uma molécula de soluto irá deslocar uma molécula de água. Dessa maneira, a concentração de água em uma solução de glicose 1 M é de aproximadamente 54,5 M, em lugar de 55,5 M. Assim como a adição de água a uma solução irá diluir o soluto, a adição de soluto à água irá “diluir” a água. Quanto maior for a concentração de soluto, menor será a concentração de água.

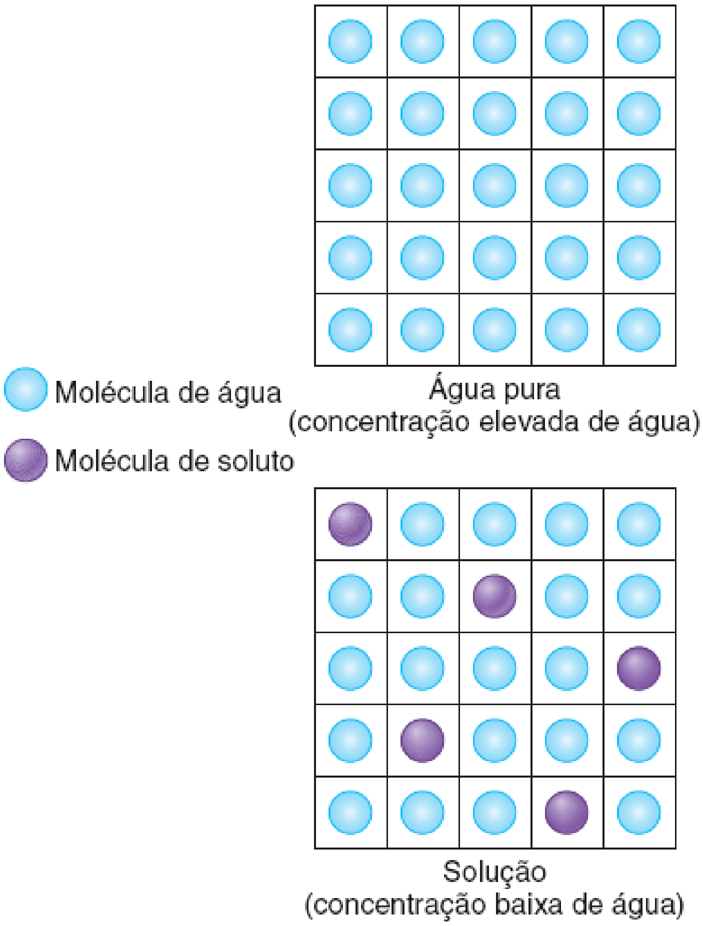


Figura 4.16 O acréscimo de moléculas de soluto à água pura diminui a concentração de água na solução.

O grau de redução da concentração de água pela adição de soluto depende do *número* de partículas (moléculas ou íons) do soluto em solução (a concentração do soluto), e não da *natureza química* do soluto. Por exemplo, 1 mol de glicose em 1 ℓ de solução diminui a concentração de água na mesma extensão do que 1 mol de um aminoácido, 1 mol de ureia ou 1 mol de qualquer outra molécula que exista como partícula única em solução. Por outro lado, uma molécula que sofre ionização em solução diminui a concentração de água proporcionalmente ao número de íons formados. Por exemplo, muitos sais simples dissociam-se quase por completo na água. Para maior simplicidade iremos supor que a dissociação seja de 100% na temperatura corporal e nas concentrações encontradas no sangue. Por conseguinte, 1 mol de cloreto de sódio em solução dá origem a 1 mol de íons sódio e 1 mol de íons cloreto, produzindo 2 moles de partículas de soluto. Isso diminui a concentração de água duas vezes mais do que 1 mol de glicose. Seguindo o mesmo raciocínio, se uma solução de $MgC\ell_2$ 1 M fosse se dissociar por completo, ela iria diminuir a concentração de água três vezes mais do que uma solução de glicose 1 M.

Tendo em vista que a concentração de água em uma solução depende do número de partículas de soluto, é útil ter um termo de concentração para referir-se à concentração total de partículas de soluto em uma solução, independentemente de sua composição química. A concentração total de solutos de uma solução é conhecida como **osmolaridade**. Um **osmol** é igual a 1 mol de partículas de soluto. Por conseguinte, uma solução de glicose 1 M possui uma concentração de 1 Osm (1 osmol por litro), enquanto uma solução de NaCl 1 M contém 2 osmoles de soluto por litro de solução. Um litro de solução contendo 1 mol de glicose e 1 mol de NaCl apresenta uma osmolaridade de 3 Osm. Uma solução com osmolaridade de 3 Osm pode conter 1 mol de glicose e 1 mol de NaCl ou 3 mol de glicose e 1,5 mol de NaCl, ou qualquer outra combinação de solutos, contanto que a concentração total de solutos seja igual a 3 Osm.

Embora a *osmolaridade* se refira à concentração de partículas de soluto, ela também determina a concentração de água na solução, visto que, quanto maior a osmolaridade, menor será a concentração de água. A concentração de água em duas soluções quaisquer que tenham a mesma osmolaridade é a mesma, visto que o número total de partículas de soluto por unidade de volume é o mesmo.

Serão aplicados agora esses princípios que regem a concentração de água à osmose da água através das membranas. A **Figura 4.17** mostra dois compartimentos de 1 ℓ, separados por uma membrana permeável *tanto* ao soluto *quanto* à água. No início, a concentração de soluto é de 2 Osm no compartimento 1 e de 4 Osm no compartimento 2. Essa diferença na concentração de solutos significa que também existe uma diferença na concentração de água através da membrana: 53,5 M no compartimento 1 e 51,5 M no compartimento 2. Por conseguinte, ocorrerá difusão efetiva de água da concentração mais alta no compartimento 1 para a concentração mais baixa no compartimento 2, bem como difusão efetiva de solutos na direção oposta, do compartimento 2 para o compartimento 1. Quando o equilíbrio de difusão for alcançado, os dois compartimentos terão concentrações idênticas de solutos e de água, 3 Osm e 52,5 M, respectivamente. Um mol de água terá sofrido difusão do compartimento 1 para o

compartimento 2, e terá ocorrido difusão de 1 mol de soluto do compartimento 2 para o 1. Tendo em vista que 1 mol de soluto substituiu 1 mol de água no compartimento 1, e vice-e-versa no compartimento 2, não há alteração de volume em nenhum dos compartimentos.

Se a membrana for agora substituída por uma membrana *permeável à água, porém impermeável ao soluto* (**Figura 4.18**), as mesmas *concentrações* de água e de soluto serão alcançadas no equilíbrio, como no caso anterior; entretanto, ocorrerá também alteração nos *volumes* dos compartimentos. A água irá se difundir do compartimento 1 para o 2, porém não haverá difusão de soluto no sentido oposto, visto que a membrana é impermeável ao soluto. Por conseguinte, a água continuará se difundindo para o compartimento 2, até que as concentrações de água se tornem iguais nos dois lados. A concentração de soluto no compartimento 2 diminui à medida que ele é diluído com a chegada de água, enquanto o soluto no compartimento 1 torna-se mais concentrado, à medida que a água sai. Quando a água alcança o equilíbrio de difusão, as osmolaridades dos compartimentos serão iguais; por conseguinte, as concentrações de soluto também precisam ser iguais. Para alcançar esse estado de equilíbrio, é necessária a passagem de água suficiente do compartimento 1 para o 2, de modo a aumentar o volume do compartimento 2 em um terço e diminuir o volume do compartimento 1 em uma quantidade igual. Observe que é a existência de uma membrana impermeável ao soluto que leva às alterações de volume associadas à osmose.

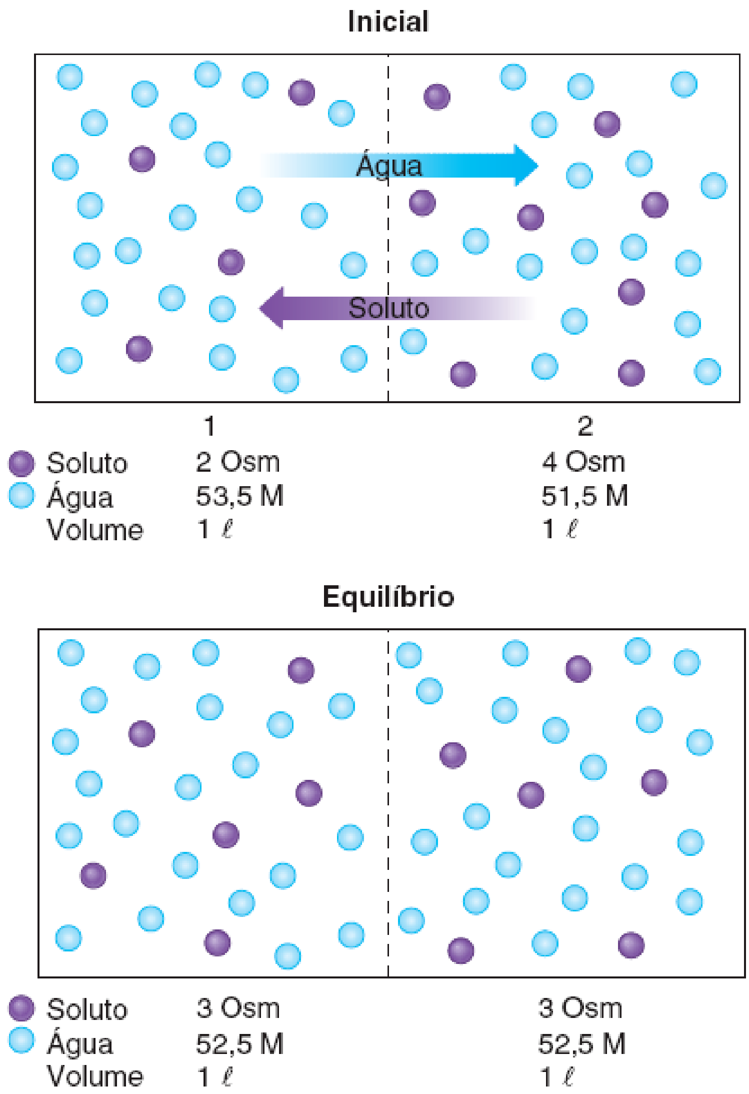


Figura 4.17 Entre dois compartimentos de volumes iguais, a difusão efetiva de água e de soluto através de uma membrana permeável a ambos leva a um equilíbrio de difusão de ambos, sem alteração do volume de qualquer um dos compartimentos. (Para maior clareza, nem todas as moléculas de água são mostradas aqui ou na Figura 4.18.)

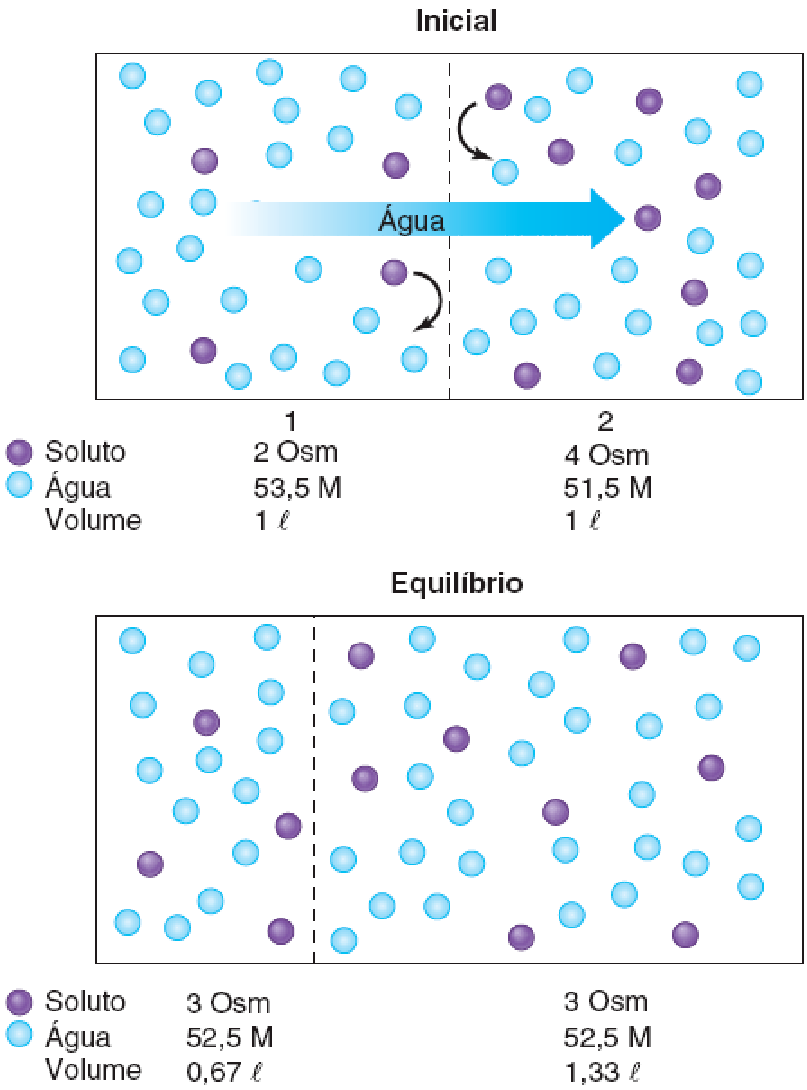


Figura 4.18 O movimento de água através de uma membrana permeável à água, mas não ao soluto, leva a um estado de equilíbrio envolvendo uma alteração nos volumes dos dois compartimentos. Neste caso, ocorre difusão efetiva de água (0,33 ℓ) do compartimento 1 para o compartimento 2. (Iremos pressupor que a membrana, neste exemplo, se distende à medida que o volume do compartimento 2 aumenta, de modo que não haja alteração significativa na pressão do compartimento.)

Os dois compartimentos em nosso exemplo foram tratados como se fossem infinitamente expansíveis, de modo que a transferência efetiva de água não criasse uma diferença de pressão através da membrana. Por outro lado, se as paredes do compartimento 2 na Figura 4.18 tivessem apenas uma capacidade limitada de expansão, como ocorre através das membranas plasmáticas, o movimento de água para o compartimento 2 aumentaria a pressão nesse compartimento, que iria se opor ainda mais à entrada efetiva de água. Por conseguinte, o movimento de água para o compartimento 2 pode ser impedido pela aplicação de pressão ao compartimento 2. Isso leva a uma importante definição. Quando uma solução contendo solutos é separada da água pura por uma **membrana semipermeável** (uma membrana permeável à água, mas não aos solutos), a pressão que precisa ser aplicada à solução para impedir o fluxo efetivo de água para dentro é conhecida como **pressão osmótica** da solução. Quanto maior a osmolaridade de uma solução, maior a pressão osmótica. É importante reconhecer que a pressão osmótica não empurra moléculas de água para dentro de uma solução. Na verdade, representa a quantidade de pressão que deveria ser aplicada a uma solução para *impedir* o fluxo efetivo de água para a solução. Como a osmolaridade, a pressão osmótica associada a uma solução é uma medida da concentração de água da solução – quanto menor for a concentração de água, maior será a pressão osmótica.

Osmolaridade extracelular e volume celular

Podemos agora aplicar os princípios aprendidos sobre a osmose às células, que preenchem todos os critérios necessários para produzir um fluxo osmótico de água através de uma membrana. Tanto o líquido intracelular quanto o extracelular contêm água, e as células são envolvidas por uma membrana que é muito permeável à água, porém impermeável a muitas substâncias. As substâncias que não conseguem atravessar a membrana são denominadas **solutos não penetrantes**, isto é, são incapazes de penetrar através da bicamada lipídica.

As partículas de soluto extracelulares são, em sua maioria, íons sódio e cloreto, que podem difundir-se para dentro da célula por meio de canais iônicos existentes na membrana plasmática, ou que podem entrar na célula durante o transporte ativo secundário. Entretanto, conforme assinalado anteriormente, a membrana plasmática contém bombas Na^+/K^+ ATPase, que movem

ativamente o Na^+ para fora da célula. Por conseguinte, o Na^+ move-se para dentro das células e é bombeado de volta para o exterior, comportando-se como se nunca tivesse inicialmente entrado. Por esse motivo, o Na^+ extracelular comporta-se como um soluto não penetrante. Quaisquer íons cloreto que entrem nas células também são removidos tão rapidamente quanto entram, em virtude da repulsão elétrica gerada pelo potencial de membrana e devido à ação de vários transportadores. Por conseguinte, à semelhança do Na^+, os íons cloreto extracelulares comportam-se como se fossem solutos não penetrantes.

No interior da célula, as principais partículas de solutos são K^+ e vários solutos orgânicos. Estes últimos consistem, em sua maior parte, em grandes moléculas polares incapazes de sofrer difusão através da membrana plasmática. Embora K^+ possa ser difundir para fora de uma célula por meio dos canais de K^+, ele é transportado ativamente de volta pela bomba de Na^+/K^+ ATPase. O efeito final, à semelhança do Na^+ e do Cl^- extracelulares, é que o K^+ se comporta como se fosse um soluto não penetrante; porém, neste caso, um soluto confinado ao líquido intracelular. Por conseguinte, o Na^+ e o Cl^- no exterior da célula e o K^+ e solutos orgânicos dentro da célula comportam-se como solutos não penetrantes nos dois lados da membrana plasmática.

A osmolaridade do líquido extracelular situa-se normalmente na faixa de 285 a 300 mOsm (que será arredondada para um valor de 300 no restante desse texto, a não ser que assinalado de outro modo). Como a água pode se difundir através das membranas plasmáticas, na água nos líquidos intracelular e extracelular irá alcançar o equilíbrio de difusão. Por conseguinte, no equilíbrio, as osmolaridades dos líquidos intracelular e extracelular são as mesmas – de aproximadamente 300 mOsm. A ocorrência de alterações na osmolaridade extracelular pode causar retração ou intumescimento das células, como os eritrócitos mostrados na foto de abertura do capítulo, à medida que as moléculas de água atravessam a membrana plasmática.

Se forem colocadas células com osmolaridade intracelular de 300 mOsm em uma solução de solutos não penetrantes que tenha uma osmolaridade de 300 mOsm, elas não irão nem intumescer nem contrair, visto que as concentrações de água nos líquidos intracelular e extracelular são as mesmas, e os solutos não podem sair nem entrar. Essa solução é designada como **isotônica** (**Figura 4.19**), para referir-se a qualquer solução que não provoque mudança no tamanho as células. As soluções isotônicas apresentam a mesma concentração de solutos *não penetrantes* que o líquido extracelular normal. Por outro lado, as soluções **hipotônicas** possuem uma concentração de solutos não penetrantes inferior àquela encontrada nas células; em consequência, ocorre movimento de água para dentro das células por osmose, causando seu intumescimento. De forma semelhante, as soluções que contêm mais de 300 mOsm de solutos não penetrantes (soluções **hipertônicas**) provocam retração das células à medida que a água se difunde da célula para o líquido exterior, com a menor concentração de água. A concentração de solutos *não penetrantes* em uma solução, e não a osmolaridade total, é que determina a sua tonicidade – isotônica, hipotônica ou hipertônica. Por outro lado, os solutos que se difundem facilmente através das bicamadas lipídicas (solutos penetrantes) não contribuem para a tonicidade de uma solução. Isso se deve ao fato de que as concentrações de solutos penetrantes equilibram-se rapidamente através da membrana.

Outro conjunto de termos – **isosmótico, hiposmótico** e **hiperosmótico** – refere-se à osmolaridade de uma solução em relação àquela do líquido extracelular normal, sem considerar se o soluto é penetrante ou não penetrante. Por conseguinte, os dois conjuntos de termos não são sinônimos. Por exemplo, 1 ℓ de solução contendo 150 mOsm de Na^+ e de Cl^- não penetrantes e 100 mOsm de ureia, que pode atravessar rapidamente as membranas plasmáticas, teria uma osmolaridade total de 400 mOsm e seria hiperosmótica em relação a uma célula típica. Entretanto, seria também uma solução isotônica, que não produz alteração no volume de equilíbrio das células imersas nela. *Inicialmente*, as células colocadas nessa solução "encolhem" à medida que a água se move para o líquido extracelular. Entretanto, a ureia, por ser um soluto penetrante, difunde-se rapidamente para dentro das células e alcança a mesma concentração do que a ureia na solução extracelular; em consequência, tanto a solução intracelular quanto a extracelular logo alcançariam a mesma osmolaridade. Portanto, no equilíbrio, não haveria diferença na concentração de água através da membrana e, portanto, nenhuma alteração no volume celular final; isso seria o caso até mesmo se o líquido extracelular permanecesse hiperosmótico em relação ao valor normal de 300 mOsm. O **Quadro 4.3** fornece uma comparação dos vários termos usados para descrever a osmolaridade e a tonicidade das soluções.

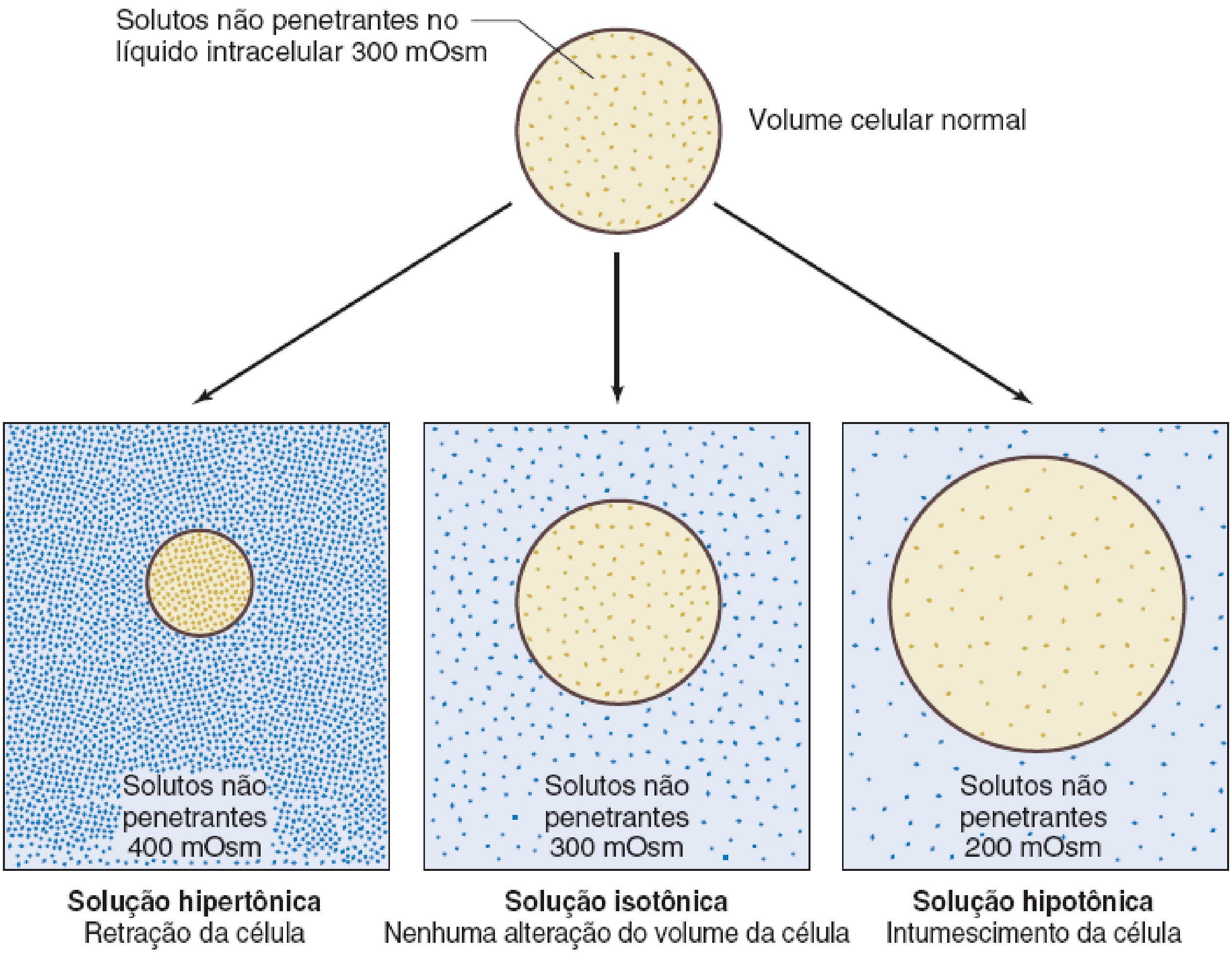


Figura 4.19 Alterações no volume da célula produzidas por soluções hipertônicas, isotônicas e hipotônicas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O volume sanguíneo precisa ser restaurado no indivíduo que perdeu muito sangue em consequência de lesão grave. Essa reposição é frequentemente obtida pela infusão de solução de NaCl isotônica no sangue. Por que isso é mais efetivo do que a infusão de uma solução isosmótica de um soluto penetrante, como a ureia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 4.3	Termos que se referem a osmolaridade e tonicidade das soluções.*
Isotônica	Solução que não provoca alteração no volume celular; solução que contém 300 mOsm/ℓ de solutos não penetrantes, independentemente da concentração existente de solutos penetrantes na membrana
Hipertônica	Solução que provoca retração das células; solução que contém mais de 300 mOsm/ℓ de solutos não penetrantes, independentemente da concentração existente de solutos penetrantes na membrana
Hipotônica	Solução que provoca intumescimento das células; solução que contém menos de 300 mOsm/ℓ de solutos não penetrantes, independentemente da concentração existente de solutos penetrantes na membrana
Isosmótica	Solução contendo 300 mOsm/ℓ de soluto, independentemente de sua composição de solutos penetrantes na membrana e não penetrantes
Hiperosmótica	Solução contendo mais de 300 mOsm/ℓ de solutos, independentemente de sua composição de solutos penetrantes na membrana e não penetrantes
Hiposmótica	Solução contendo menos de 300 mOsm/ℓ de solutos, independentemente de sua composição de solutos penetrantes na membrana e não penetrantes

*Esses termos são definidos utilizando uma osmolaridade intracelular de 300 mOsm/ℓ, que está dentro da faixa para as células humanas, mas que não é um número fixo absoluto.

4.4 Endocitose e exocitose

Além da difusão e do transporte mediado, existe outra via pela qual as substâncias podem entrar nas células ou sair delas, uma via que não exige a passagem das moléculas através da matriz estrutural da membrana plasmática. Quando cortes de células são examinados à microscopia eletrônica, pode-se observar frequentemente a existência de regiões da membrana plasmática que aparecem dobradas para dentro da célula, formando pequenas bolsas que se desprendem para produzir vesículas intracelulares delimitadas por membrana que contêm um pequeno volume de líquido extracelular. Esse processo é conhecido como **endocitose** (**Figura 4.20**). Ocorre um processo inverso, a **exocitose**, quando vesículas delimitadas por membrana, no citoplasma, fundem-se com a membrana plasmática e liberam o seu conteúdo no exterior da célula (ver Figura 4.20).

Endocitose

Podem ocorrer três tipos comuns de endocitose em uma célula. Esses tipos são a pinocitose, a fagocitose e a endocitose mediada por receptores (**Figura 4.21**).

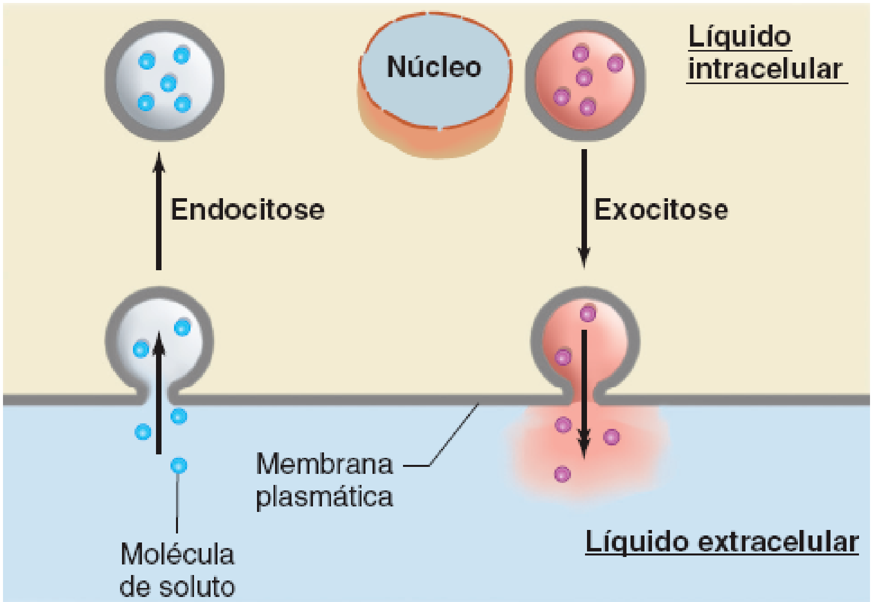


Figura 4.20 Endocitose e exocitose.

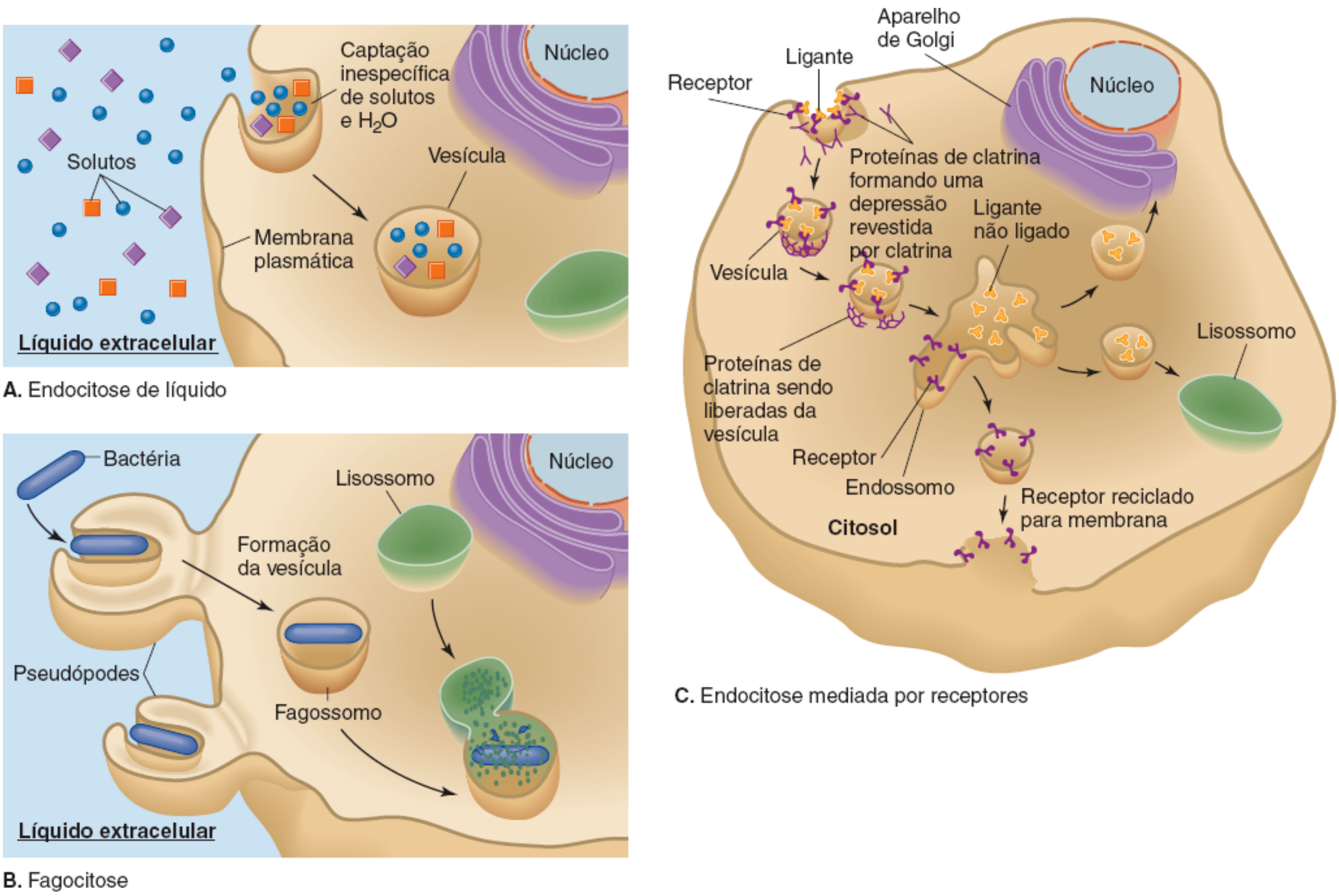


Figura 4.21 Pinocitose, fagocitose e endocitose mediada por anticorpos. **A.** Na pinocitose, os solutos e a água são incorporados inespecificamente na célula a partir do líquido extracelular por vesículas endocitóticas. **B.** Na fagocitose, células especializadas formam extensões da membrana plasmática, denominadas pseudópodes, que incorporam bactérias ou outros objetos grandes, como restos celulares. As vesículas que se formam fundem-se com os lisossomos, que contêm enzimas e outras moléculas que destroem o conteúdo da vesícula. **C.** Na endocitose mediada por receptores, uma célula reconhece um ligante extracelular específico, que se liga a um receptor da membrana plasmática. A ligação desencadeia o processo de endocitose. No exemplo fornecido aqui, os complexos ligante-receptor são internalizados por meio de vesículas revestidas com clatrina, que se fundem com endossomos (para simplificar, as proteínas adaptadoras não estão ilustradas). Os ligantes podem ser levados até o aparelho de Golgi para processamento adicional ou até os lisossomos. Tipicamente, os receptores são reciclados para a membrana plasmática.

Pinocitose. Na **pinocitose**, também conhecida como **endocitose de líquido**, uma vesícula endocítica envolve um pequeno volume de líquido extracelular. Esse processo é inespecífico, visto que a vesícula simplesmente incorpora a água no líquido extracelular, juntamente com quaisquer solutos que estejam presentes. Esses solutos podem incluir íons, nutrientes ou qualquer outra molécula extracelular pequena. As grandes macromoléculas, outras células e restos celulares normalmente não entram em uma célula por meio desse processo.

Fagocitose. Na **fagocitose**, as células incorporam bactérias ou grandes partículas, como restos celulares de tecidos danificados. Nessa forma de endocitose, extensões da membrana plasmática, denominadas pseudópodes, dobram-se ao redor da superfície da partícula, englobando-a por completo. Os pseudópodes, com o seu conteúdo incorporado, fundem-se, em seguida, em grandes vesículas, denominadas **fagossomos**, que são internalizados na célula. Os fagossomos migram e fundem-se com lisossomos no citoplasma, e os conteúdos dos fagossomos são então destruídos por enzimas lisossômicas e outras moléculas. Enquanto a maioria das células sofre pinocitose, apenas alguns tipos especiais de células, como as do sistema imune (Capítulo 18), realizam a fagocitose.

Endocitose mediada por receptores. Diferentemente da pinocitose e da fagocitose, a maioria das células tem a capacidade de captar *especificamente* moléculas que sejam importantes para a função ou a estrutura da célula. Na **endocitose mediada por receptores**, determinadas moléculas no líquido extracelular ligam-se a proteínas específicas na superfície externa da membrana plasmática. Essas proteínas são denominadas **receptores**, e cada uma delas reconhece um ligante com alta afinidade (ver a Seção C do Capítulo 3 para uma discussão das interações ligante-proteína). Em uma forma de endocitose mediada por receptores, o receptor sofre mudança de conformação quando se liga a um ligante. Por meio de uma série de etapas, uma proteína citosólica, denominada **clatrina**, é recrutada para a membrana plasmática. Uma classe de proteínas, denominadas proteínas adaptadoras, liga o complexo ligante-receptor à clatrina. Em seguida, todo o complexo forma uma estrutura semelhante a uma gaiola, que leva à agregação dos receptores ligados a ligantes em uma região localizada da membrana, formando uma depressão ou **depressão revestida por clatrina**, a qual, em seguida, sofre invaginação e desprende-se para formar uma vesícula revestida por clatrina. Por meio da localização de complexos ligante-receptor para segmentos distintos da membrana plasmática antes da endocitose, as células podem obter quantidades concentradas de ligantes, sem a necessidade de incorporar grandes quantidades de líquido extracelular a partir de muitos locais diferentes ao longo da membrana. Por conseguinte, a endocitose mediada por receptores leva a uma concentração seletiva, na vesícula endocitótica, de um ligante específico ligado a um tipo de receptor.

Quando uma vesícula endocitótica desprende-se da membrana plasmática na endocitose mediada por receptores, o revestimento de clatrina é removido, e as proteínas de clatrina são recicladas de volta para a membrana. Em seguida, as vesículas têm vários destinos possíveis, dependendo do tipo celular e do ligante que foi incorporado. Algumas vesículas fundem-se com a membrana de uma organela intracelular, adicionando o conteúdo da vesícula ao lúmen dessa organela. Outras vesículas endocitóticas passam pelo citoplasma e fundem-se com a membrana plasmática no lado oposto da célula, liberando os seus conteúdos no espaço extracelular. Isso proporciona uma via de transferência de grandes moléculas, como as proteínas, através das camadas de células que separam dois compartimentos de líquido no organismo (p. ex., o sangue e o líquido intersticial). Um processo semelhante possibilita a passagem de pequenas quantidades de macromoléculas através do epitélio intestinal.

As vesículas endocitóticas fundem-se, em sua maioria, com uma série de vesículas e elementos tubulares intracelulares, conhecidos como endossomos (Capítulo 3), que se localizam entre a membrana plasmática e o aparelho de Golgi. À semelhança do aparelho de Golgi, os endossomos desempenham uma função de seleção, distribuindo o conteúdo da vesícula e sua membrana para vários locais. Parte do conteúdo das vesículas endocitóticas passa dos endossomos para o aparelho de Golgi, onde os ligantes são modificados e processados. Outras vesículas fundem-se com lisossomos, isto é, organelas que contêm enzimas digestivas que degradam grandes moléculas, como proteínas, polissacarídios e ácidos nucleicos. A fusão das vesículas endossômicas com a membrana lisossômica expõe o conteúdo da vesícula a essas enzimas digestivas. Por fim, em muitos casos, os receptores que foram internalizados com a vesícula são reciclados de volta à membrana plasmática.

Potocitose. Outro destino das vesículas endocitóticas é observado em um tipo especial de endocitose mediada por receptores, denominada potocitose. A **potocitose** assemelha-se a outros tipos de endocitose mediada por receptores, visto que um ligante extracelular liga-se tipicamente a um receptor de membrana plasmática, iniciando a formação de uma vesícula intracelular. Entretanto, na potocitose, os ligantes parecem estar primariamente restritos a moléculas de baixo peso molecular, como

determinadas vitaminas; entretanto, foi também constatado que incluem os complexos de lipoproteínas anteriormente descritos. A potocitose difere da endocitose mediada por receptores dependente de clatrina no que concerne ao destino da vesícula endocitótica. Na potocitose, minúsculas vesículas, denominadas **cavéolas**, desprendem-se da membrana plasmática e liberam os seus conteúdos diretamente no citosol da célula, em lugar de se fundir com lisossomos ou outras organelas. As pequenas moléculas dentro das cavéolas podem difundir-se ao citosol por meio de canais, ou podem ser transportadas por carreadores. Embora suas funções ainda estejam sendo ativamente investigadas, as cavéolas foram implicadas em várias funções celulares importantes, incluindo sinalização celular, transporte transcelular e homeostasia do colesterol.

Cada episódio de endocitose remove uma pequena parte da membrana da superfície celular. Nas células que possuem uma grande atividade endocitótica, mais de 100% da membrana plasmática pode ser internalizada em uma hora; contudo, a área de superfície da membrana permanece constante. Isso se deve ao fato de que a membrana é reposta aproximadamente na mesma taxa por membranas de vesículas que se fundem com a membrana plasmática durante a *exocitose*. Algumas das proteínas de membrana plasmática captadas pela célula durante a endocitose são armazenadas nas membranas dos endossomos e, ao receber o sinal apropriado, podem retornar para se fundir com a membrana plasmática durante a exocitose.

Exocitose

A exocitose desempenha duas funções para as células: (1) ela fornece uma maneira de repor partes da membrana plasmática que foram removidas por endocitose e, no processo, também uma maneira de acrescentar novos componentes da membrana; e (2) ela fornece uma rota pela qual moléculas impermeáveis à membrana (como hormônios proteicos) sintetizadas pela célula podem ser secretadas no líquido extracelular.

Como a célula acondiciona, em vesículas, substâncias que serão secretadas por exocitose? No Capítulo 3, foi descrita a entrada de proteínas recentemente formadas para o lúmen do retículo endoplasmático, bem como o processamento de proteínas através do aparelho de Golgi. A partir do aparelho de Golgi, as proteínas a serem secretadas viajam até a membrana plasmática em vesículas a partir das quais elas podem ser liberadas no líquido extracelular por endocitose. Em alguns casos, substâncias entram nas vesículas por meio de transportadores mediados na membrana da vesícula.

A secreção de substâncias por exocitose é desencadeada, na maioria das células, por estímulos que levam a um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+} na célula. Como será descrito nos Capítulos 5 e 6, esses estímulos abrem os canais de Ca^{2+} na membrana plasmática e/ou nas membranas das organelas intracelulares. A consequente elevação da concentração citosólica de Ca^{2+} ativa proteínas necessárias para a fusão da membrana da vesícula com a membrana plasmática e a liberação do conteúdo da vesícula no líquido extracelular. O material armazenado nas vesículas secretoras torna-se disponível para rápida secreção em resposta a determinado estímulo, sem o atraso que poderia ocorrer se o material tivesse que ser sintetizado após a chegada do estímulo. A exocitose é um mecanismo pelo qual os neurônios comunicam-se, em sua maioria, uns com os outros por meio da liberação de neurotransmissores armazenados em vesículas secretoras que se fundem com a membrana plasmática. Trata-se também de uma importante maneira pela qual muitos tipos de hormônios são liberados no líquido extracelular pelas células endócrinas.

As células que sofrem ativamente exocitose recuperam partes da membrana por um processo denominado endocitose compensatória. Esse processo, cujo mecanismo ainda não foi elucidado por completo, mas que pode envolver eventos tanto mediados quanto não mediados pela clatrina, restaura o material de membrana para o citoplasma, que pode se tornar disponível para a formação de novas vesículas secretoras. Ajuda também a impedir a expansão não controlada da membrana plasmática.

4.5 Transporte epitelial

Conforme descrito no Capítulo 1, as células epiteliais revestem órgãos ocos ou tubos e regulam a absorção ou a secreção de substâncias através dessas superfícies. Uma das superfícies de uma célula epitelial geralmente é voltada para um tubo ou câmara ocos ou repletos de líquido, e a membrana plasmática nesse lado é denominada **membrana apical** (também conhecida como membrana luminal) (ver as Figuras 1.2 e 3.9). A membrana plasmática na superfície oposta, que é habitualmente adjacente a uma rede de vasos sanguíneos, é designada como **membrana basolateral** (também conhecida como membrana serosa).

Existem duas vias pelas quais uma substância pode atravessar uma camada de células epiteliais: (1) a **via paracelular**, na qual ocorre difusão *entre* as células adjacentes do epitélio; e (2) a **via transcelular**, na qual uma substância move-se *para dentro* de uma célula epitelial, através da membrana apical ou basolateral, difunde-se pelo citosol e sai através da membrana oposta (**Figura 4.22**). A difusão através da via paracelular é limitada pela presença de zônulas de oclusão entre as células adjacentes, visto que essas junções formam um selo ao redor da extremidade apical das células epiteliais (Capítulo 3). Embora a água e pequenos íons possam se difundir, em certo grau, através das zônulas de oclusão, a quantidade de difusão paracelular é limitada pela firmeza do selo juncional e pela área relativamente pequena disponível para difusão.

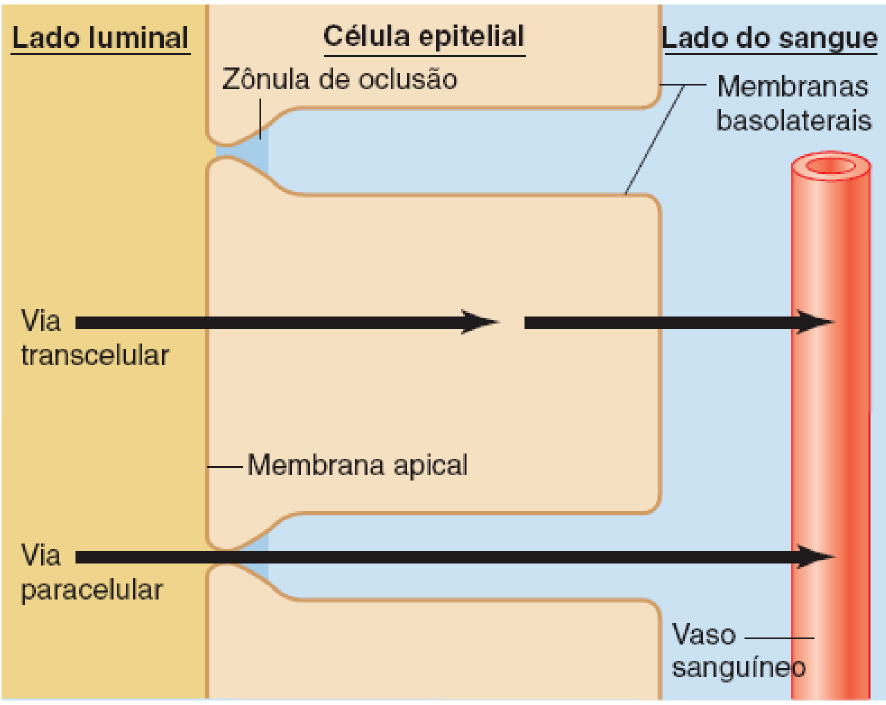


Figura 4.22 As duas principais vias pelas quais a água e os solutos movem-se através de um epitélio, mostrados aqui como se movendo do lúmen de um tubo ou de uma câmara oca para o sangue.

Durante o transporte transcelular, o movimento de moléculas através das membranas plasmáticas das células epiteliais ocorre pelas vias (difusão e transporte mediado) já descritas para o movimento através das membranas. Entretanto, o transporte e as características de permeabilidade das membranas apicais e basolaterais não são os mesmos. Essas duas membranas frequentemente contêm diferentes canais iônicos e diferentes transportadores para o transporte mediado. Em consequência dessas diferenças, as substâncias podem sofrer um movimento efetivo de uma baixa concentração de um lado de um epitélio para uma concentração mais alta no outro lado. Os exemplos incluem a absorção de material do trato gastrintestinal para o sangue, o movimento de substâncias entre os túbulos renais e o sangue durante a formação da urina, e a secreção de íons e de água por glândulas, como as glândulas sudoríparas.

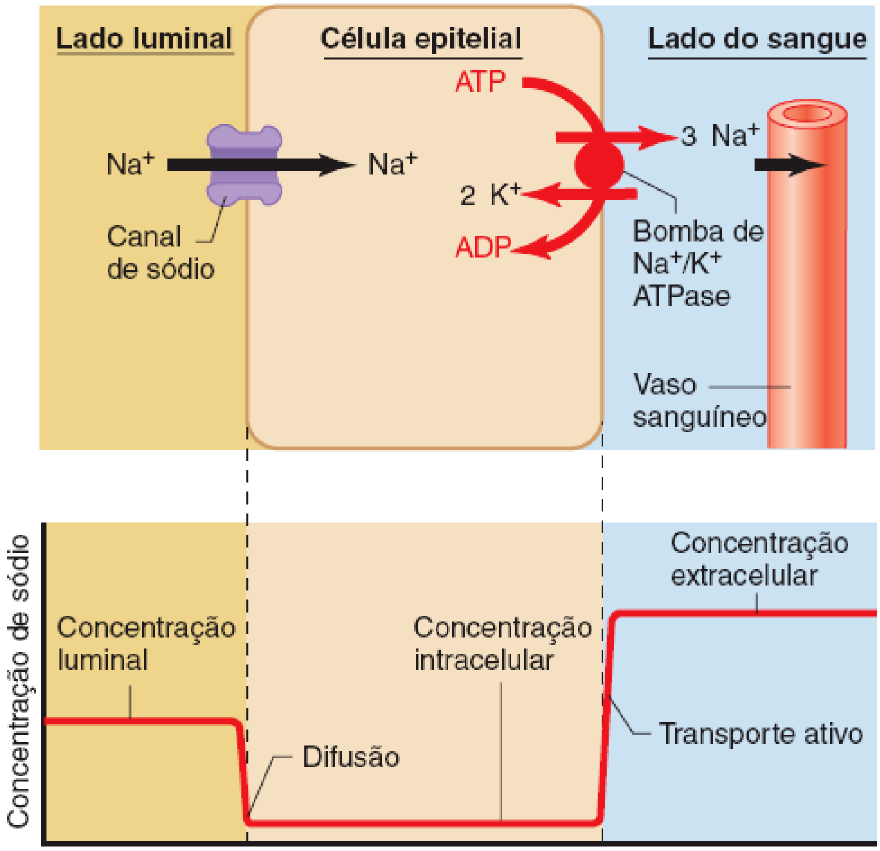


Figura 4.23 Transporte ativo de Na^+ através de uma célula epitelial. O transporte transepitelial de Na^+ sempre envolve o transporte ativo primário para fora da célula, através de uma das membranas plasmáticas, tipicamente por intermédio de uma bomba Na^+/K^+ ATPase, conforme ilustrado aqui. O movimento de Na^+ para dentro da

célula através da membrana plasmática no lado oposto é sempre a favor do gradiente de concentração. Algumas vezes, como neste exemplo, ele ocorre por difusão através dos canais de Na^+, ao passo que, em outros epitélios, esse movimento a favor do gradiente de concentração ocorre por meio de um transportador ativo secundário. Abaixo da célula, a figura mostra o perfil de concentração do soluto transportado através do epitélio.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que ocorreria nessa situação se houvesse uma redução significativa no suprimento de ATP da célula?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As **Figuras 4.23** e **4.24** ilustram dois exemplos de transporte ativo através de um epitélio. O Na^+ é transportado ativamente através da maioria dos epitélios, do lúmen para o lado do sangue. Em nosso exemplo, o movimento de Na^+ do lúmen para dentro da célula epitelial ocorre por difusão através de canais de Na^+ na membrana apical (ver Figura 4.23). O Na^+ difunde-se para dentro da célula, visto que a concentração intracelular de Na^+ é mantida baixa pelo transporte ativo de Na^+, de volta, para fora da célula, através da membrana basolateral no lado oposto, onde estão localizadas todas as bombas de Na^+/K^+ ATPase. Em outras palavras, Na^+ move-se a favor do gradiente para dentro da célula e, em seguida, contra o gradiente para fora dela. O resultado final é que o Na^+ pode ser movido pela via transcelular de uma concentração mais baixa para uma concentração mais alta através do epitélio.

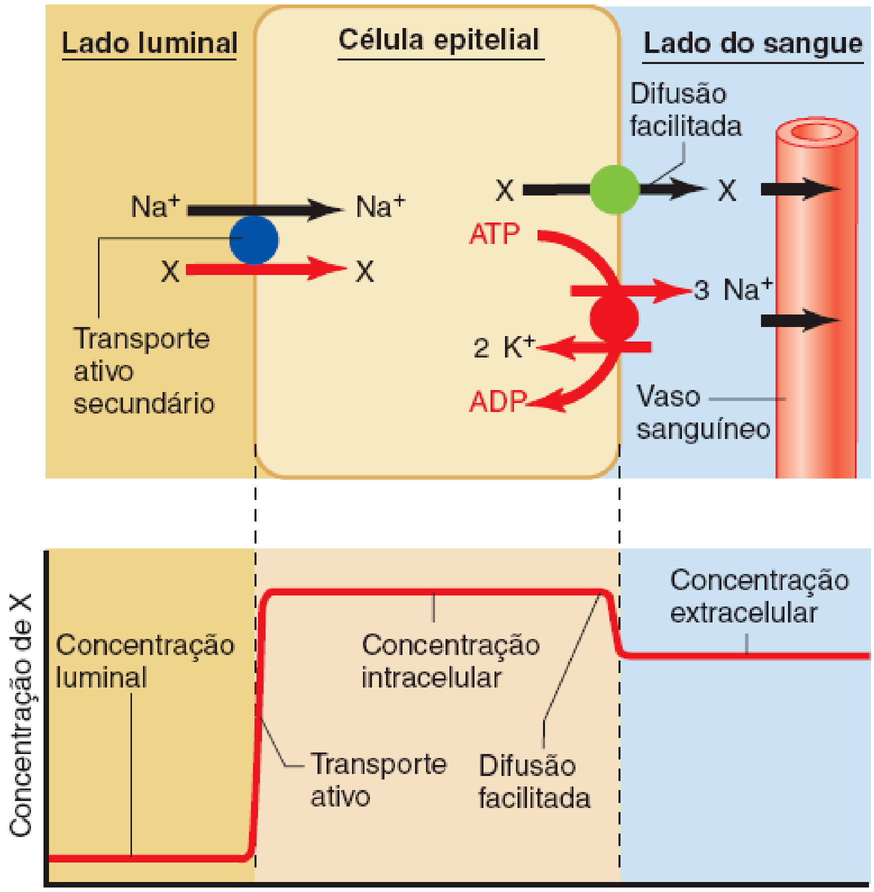


Figura 4.24 O transporte transepitelial da maioria dos solutos orgânicos (X) envolve o seu movimento para dentro de uma célula por meio de um transporte ativo secundário impulsionado pelo fluxo de Na^+ a favor do gradiente de concentração. Em seguida, a substância orgânica move-se para fora da célula, no lado do sangue, a favor de um gradiente de concentração por meio de difusão facilitada. Abaixo da célula, a figura mostra o perfil de concentração do soluto transportado através do epitélio.

A Figura 4.24 ilustra a absorção ativa de moléculas orgânicas através de um epitélio, mais uma vez por meio de uma via transcelular. Neste caso, a entrada de uma molécula orgânica X através da membrana plasmática apical ocorre por meio de um transportador ativo secundário, ligado ao movimento a favor do gradiente de concentração do Na^+ para dentro da célula. Nesse processo, a molécula X move-se de uma concentração mais baixa no líquido luminal para uma concentração mais alta na célula. A substância sai através da membrana basolateral por meio da difusão facilitada, que move o material de sua concentração mais alta dentro da célula para uma concentração mais baixa no líquido extracelular, no lado do sangue. A concentração da substância pode estar consideravelmente mais elevada no lado do sangue do que no lúmen, visto que a concentração no lado da corrente sanguínea pode aproximar-se do equilíbrio com a concentração intracelular elevada criada pela etapa de entrada na membrana apical.

Embora a água não seja transportada ativamente através das membranas celulares, pode ocorrer movimento efetivo de água através de um epitélio por osmose, em consequência do transporte ativo de solutos, notavelmente, Na^+, através do epitélio. Conforme descrito anteriormente, o transporte ativo de Na^+ resulta em diminuição da concentração de Na^+ em um lado de uma camada epitelial (o lado luminal em nosso exemplo) e em elevação da concentração no outro lado. Essas alterações na concentração de solutos são acompanhadas de alterações na concentração de água nos dois lados, visto que uma mudança na concentração de solutos, como já vimos, produz uma alteração na concentração de água. A diferença de concentração de água irá produzir o movimento de água por osmose do lado do epitélio com baixo nível de Na^+ para o lado com nível elevado de Na^+ (**Figura 4.25**). Por conseguinte, o movimento efetivo de soluto através de um epitélio é acompanhado de um fluxo de água na mesma direção. Como veremos no Capítulo 14, este é um importante mecanismo pelo qual as células epiteliais dos rins absorvem água da urina de volta para o sangue. É também o modo mais importante pelo qual a água é absorvida do intestino para o sangue (Capítulo 15).

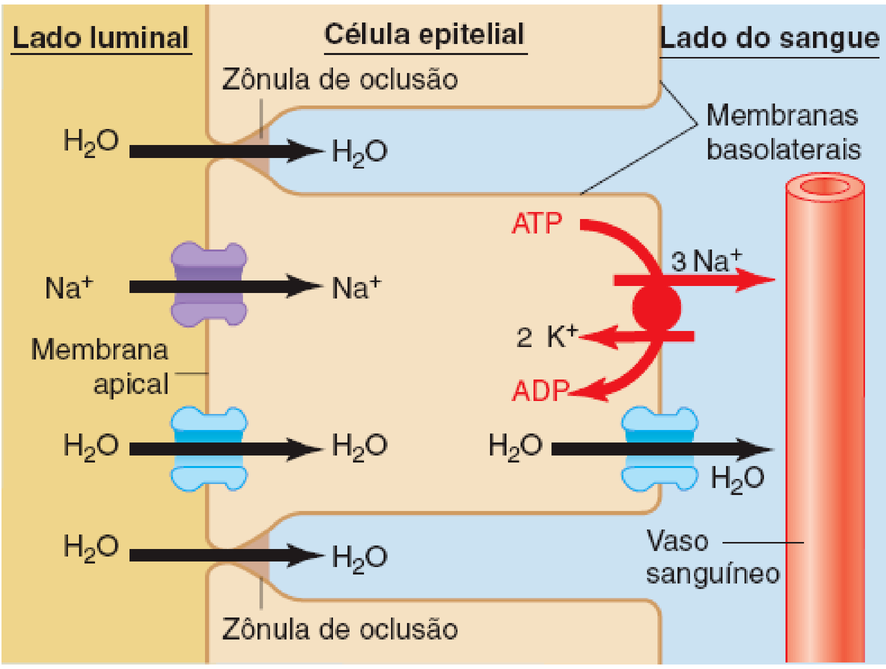


Figura 4.25 Os movimentos efetivos da água através de um epitélio dependem dos movimentos efetivos dos solutos. O transporte ativo de Na^+ através das células e para dentro dos espaços intersticiais circundantes produz osmolaridade elevada nessa região e diminuição da osmolaridade no lúmen. Isso leva ao fluxo osmótico de água através do epitélio, na mesma direção que o movimento efetivo de solutos. A água difunde-se através das aquaporinas na membrana (via transcelular) e através das zônulas de oclusão entre as células epiteliais (via paracelular).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Princípio geral de fisiologia estabelece que a estrutura é um determinante da função – que coevoluiu com ela. Que características das células epiteliais mostradas nesta figura sustentam esse princípio?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

RESUMO

Difusão

I. A difusão simples é o movimento de moléculas de um local para outro por movimento térmico aleatório.
   a. O fluxo efetivo entre dois compartimentos ocorre sempre da maior concentração para a menor concentração.
   b. O equilíbrio de difusão é alcançado quando as concentrações da substância que sofre difusão tornam-se iguais nos dois compartimentos.

II. A magnitude do fluxo efetivo J através de uma membrana é diretamente proporcional à diferença de concentração através da membrana $C_e - C_i$, a área de superfície da membrana A e o coeficiente de permeabilidade da membrana P.

III. As moléculas não polares difundem-se através das partes hidrofóbicas das membranas muito mais rapidamente do que as moléculas polares ou ionizadas, visto que as moléculas não polares podem dissolver-se nas caudas de ácidos graxos na bicamada lipídica.

IV. Os íons difundem-se através das membranas pela sua passagem através de canais iônicos formados por proteínas integrais da membrana.
   a. A difusão de íons através de uma membrana depende tanto do gradiente de concentração quanto do potencial de membrana.
   b. O fluxo de íons através de uma membrana pode ser alterado pela abertura ou pelo fechamento dos canais iônicos.

Sistemas de transporte mediado

I. O transporte mediado de moléculas ou de íons através de uma membrana envolve a ligação do soluto transportado a uma proteína transportadora na membrana. As mudanças na conformação do transportador movem o local de ligação para o lado oposto da membrana, onde o soluto se dissocia da proteína.
  a. Os locais de ligação nos transportadores exibem especificidade química, afinidade e saturação.
  b. A magnitude do fluxo através de um sistema de transporte mediado depende do grau de saturação do transportador, do número de transportadores na membrana e da taxa com que ocorre a mudança de conformação do transportador.

II. A difusão facilitada é um processo de transporte mediado, que move moléculas de concentrações mais altas para concentrações mais baixas através de uma membrana, por meio de um transportador, até que as duas concentrações fiquem iguais. Não há necessidade de energia metabólica para esse processo.

III. O transporte ativo é um processo de transporte mediado, que move moléculas contra um gradiente eletroquímico através de uma membrana por meio de um transportador e de uma entrada de energia.
  a. O transporte ativo primário utiliza a fosforilação do transportador pelo ATP para impulsionar o processo de transporte.
  b. O transporte ativo secundário utiliza a ligação de íons (frequentemente Na^+) ao transportador para impulsionar o processo de transporte secundário.
  c. No transporte ativo secundário, o fluxo de um íon a favor do gradiente de concentração está ligado ao movimento contra o gradiente de um segundo soluto, seja no mesmo sentido que o íon (cotransporte) ou no sentido oposto ao do íon (contratransporte).

Osmose

I. A água atravessa as membranas por (a) difusão através da bicamada lipídica e (b) difusão através dos canais proteicos na membrana.

II. A osmose refere-se à difusão de água através de uma membrana, de uma região de maior concentração de água para outra região de menor concentração de água. A osmolaridade – a concentração total de soluto em uma solução – determina a concentração de água: Quanto mais alta a osmolaridade de uma solução, menor a concentração de água.

III. A osmose através de uma membrana permeável à água, porém impermeável aos solutos, leva a aumento do volume do compartimento no lado que inicialmente apresentava osmolaridade mais elevada, e a diminuição do volume no lado que inicialmente tinha a menor osmolaridade.

IV. A aplicação de uma pressão suficiente a uma solução impedirá o fluxo osmótico de água para a solução a partir de um compartimento de água pura. Essa pressão é denominada pressão osmótica. Quanto maior for a osmolaridade de uma solução, maior será sua pressão osmótica. Ocorre movimento efetivo de água de uma região de menor pressão osmótica para uma região de maior pressão osmótica.

V. A osmolaridade do líquido extracelular é de cerca de 300 mOsm. Como a água alcança o equilíbrio de difusão através das membranas celulares, o líquido intracelular possui uma osmolaridade igual à do líquido extracelular.
  a. Na^+ e Cl^- constituem os principais solutos efetivamente não penetrantes do líquido extracelular, enquanto K^+ e vários solutos orgânicos são os principais solutos efetivamente não penetrantes do líquido intracelular.
  b. O Quadro 4.3 fornece uma lista dos termos empregados para descrever a osmolaridade e a tonicidade de soluções contendo diferentes composições de solutos penetrantes e não penetrantes.

Endocitose e exocitose

I. Durante a endocitose, regiões da membrana plasmática sofrem invaginação e desprendem-se para formar vesículas que envolvem um pequeno volume de material extracelular.
  a. As três classes de endocitose são (i) a endocitose de líquido, (ii) a fagocitose, e (iii) a endocitose mediada por receptores.
  b. As vesículas endocitóticas em sua maioria fundem-se com endossomos, que, por sua vez, transferem o conteúdo das vesículas para lisossomos, onde ocorre digestão pelas enzimas lisossômicas.
  c. A potocitose é um tipo especial de endocitose mediada por receptores, em que vesículas, denominadas cavéolas, liberam o seu conteúdo diretamente no citosol.

II. A exocitose, que ocorre quando vesículas intracelulares fundem-se com a membrana plasmática, fornece um meio de acrescentar componentes à membrana plasmática e uma via pela qual as moléculas às quais a membrana é impermeável, como proteínas sintetizadas pela célula, podem ser liberadas no líquido extracelular.

Transporte epitelial

I. As moléculas podem atravessar uma camada epitelial de células por duas vias: (a) através dos espaços extracelulares entre as células – a via paracelular; e (b) através da célula, atravessando as membranas tanto apical quanto basolateral, bem como o citoplasma da célula – a via transcelular.

II. Nas células epiteliais, as características de permeabilidade de transporte das membranas plasmáticas apical e basolateral diferem, resultando na capacidade das células de transportar ativamente uma substância entre o líquido de um lado da célula e o líquido do lado oposto.

III. O transporte ativo de Na^+ através de um epitélio aumenta a osmolaridade em um lado da célula e a diminui no outro lado, causando o movimento de água por osmose no mesmo sentido que o Na^+ transportado.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. O que determina o sentido da difusão efetiva de uma molécula não polar?
2. De que maneira o fluxo efetivo de solutos entre dois compartimentos separados por uma membrana permeável pode ser aumentado?
3. Por que as membranas são mais permeáveis a moléculas não polares do que à maioria das moléculas polares e ionizadas?
4. Por que via ocorre difusão de íons através das membranas celulares?
5. Quando se considera a difusão de íons através de uma membrana, que força impulsora, além do gradiente de concentração de íons, precisa ser considerada?
6. Descreva o mecanismo pelo qual um transportador de um sistema de transporte mediado move um soluto de um lado de uma membrana para o outro.
7. O que determina a magnitude do fluxo através de uma membrana em um sistema de transporte mediado?
8. Que características distinguem a difusão simples da difusão facilitada?
9. Que características distinguem a difusão facilitada do transporte ativo?
10. Descreva a direção na qual os íons sódio e um soluto transportado por transporte ativo secundário movem-se durante o cotransporte e o contratransporte.
11. Como a concentração de água em uma solução pode ser diminuída?
12. Se duas soluções com osmolaridades diferentes forem separadas por uma membrana permeável à água, por que ocorrerá uma alteração nos volumes dos dois compartimentos se a membrana for impermeável aos solutos, porém não haverá alteração do volume se a membrana for permeável aos solutos?
13. Por que os íons sódio e cloreto no líquido extracelular e os íons potássio no líquido intracelular comportam-se como se fossem solutos não penetrantes?
14. Qual é a osmolaridade aproximada do líquido extracelular? E a do líquido intracelular?
15. Que alteração irá ocorrer no volume celular quando uma célula for colocada em uma solução hipotônica? Em uma solução hipertônica?
16. Em que condições uma solução hiperosmótica será isotônica?
17. Como diferem os mecanismos para o transporte ativo de glicose e de Na^+ através de um epitélio?
18. Por qual mecanismo o transporte ativo de Na^+ resulta em fluxo osmótico de água através de um epitélio?

TERMOS-CHAVE

4.1 Difusão

Canais iônicos
Canais iônicos regulados por ligantes
Canais iônicos regulados mecanicamente
Canais iônicos regulados por voltagem
Difusão simples
Equilíbrio de difusão
Fluxo
Fluxo efetivo
Gradiente eletroquímico
Mecanismo de comporta do canal
Potencial de membrana
Primeira lei de difusão de Fick

4.2 Sistemas de transporte mediado

Bomba de Na^+/K^+ ATPase
Cotransporte
Contratransporte
Difusão facilitada
Transportadores
Transporte ativo
Transporte ativo primário
Transporte ativo secundário
Transporte mediado

4.3 Osmose

Aquaporinas
Hiperosmótico

Hipertônica
Hiposmótico
Hipotônica
Isosmótico
Isotônica
Membrana semipermeável
Osmol
Osmolaridade
Osmose
Pressão osmótica
Solutos não penetrantes

4.4 Endocitose e exocitose

Cavéolas
Clatrina
Depressão revestida por clatrina
Endocitose
Endocitose de líquido
Endocitose mediada por receptores
Exocitose
Fagocitose
Fagossomos
Pinocitose
Potocitose
Receptores

4.5 Transporte epitelial

Membrana apical
Membrana basolateral
Via paracelular
Via transcelular

CAPÍTULO 4

Estudo de caso clínico

Maratonista novata sofre colapso após uma corrida



Uma mulher de 22 anos de idade, com peso de 46,4 kg, que havia competido, ocasionalmente, em corridas de curta distância, decidiu competir a sua primeira maratona. Estava em boa saúde, porém era completamente inexperiente em corridas de longa distância. Durante a hora que antecedeu a corrida, bebeu 1,2 ℓ de água (aproximadamente duas garrafas de 600 mℓ) prevendo a perda de água que ela esperava que iria ocorrer devido à transpiração nas próximas horas. A corrida ocorreu em um dia particularmente frio de abril. Durante a corrida, ela teve o cuidado de beber um copo de água (cerca de 200 mℓ) em cada estação de água, aproximadamente a cada milha ao longo da corrida. Como novata na competição de maratonas, ela já havia corrido durante 3 h, no marco de 20 milhas (32 Km), e estava começando a sentir fadiga extrema. Pouco depois, começou a apresentar câimbras nos músculos da perna. Acreditando que estava perdendo líquido em excesso, parou por um momento em uma estação de água e tomou vários copos de água; em seguida, continuou a corrida. Depois de outras 2 milhas (3 km), consumiu uma garrafa de água de 600 mℓ; 1 milha adiante, começou a se sentir confusa e desorientada e sentiu cefaleia. Nesse momento, entrou em pânico ao perceber que ela não completaria a corrida; mesmo sem sentir sede, bebeu outra garrafa de água. Vinte minutos depois, ela colapsou, perdeu a consciência e foi transportada de ambulância

até um hospital local. Foi estabelecido o diagnóstico de **hiponatremia associada ao exercício** (HAE), uma condição em que a concentração sanguínea de Na^+ cai para níveis perigosamente baixos (no caso dessa mulher, para 115 mM; ver o Quadro 4.1 para comparação).

Reflita e revise 1

- Qual é o volume total de água que a mulher consumiu antes e no decorrer da corrida? Como esse volume pode ser comparado com uma estimativa do volume de líquido extracelular total em uma mulher de 46,4 kg? (ver a Figura 1.3 para ajuda.)

Para os médicos, era evidente o que havia causado a HAE. Ao praticar exercícios físicos, a transpiração ajuda-nos a resfriar o corpo. O suor é uma solução diluída de vários íons, sobretudo Na^+ (sendo Cl^- e K^+ os outros íons principais). O resultado da sudorese excessiva consiste na depleção da quantidade total de água e de Na^+ do corpo. Nossa paciente estava realizando uma atividade física muito intensa e por um período muito longo, porém, devido ao tempo frio, não estava perdendo tanto líquido quanto havia previsto. Ela sabia que devia estar atenta para o potencial de perda de líquido, mas não estava ciente de que o consumo de água pura nessas quantidades poderia diluir significativamente seus líquidos corporais.

Reflita e revise 2

- Que efeito poderia ter uma alteração da osmolaridade extracelular sobre o movimento de água através das membranas celulares (você pode supor que as osmolaridades do plasma e do líquido intersticial são as mesmas)?

À medida que a concentração de Na^+ no líquido extracelular diminuiu, o gradiente eletroquímico para o Na^+ através das células – incluindo as células musculares e cerebrais – também diminuiu como consequência. Conforme discutido detalhadamente nos Capítulos 6 e 9, o gradiente eletroquímico para o Na^+ constitui parte do processo que regula a função das células musculares esqueléticas e cerebrais. Em consequência da ruptura desse gradiente, os músculos e os neurônios dessa paciente começaram a sofrer disfunção, explicando, em parte, as câimbras e a confusão mental.

No entanto, além disso, com base na Figura 4.19, lembre-se do que ocorre com as células quando há uma alteração nas concentrações de solutos não penetrantes através da membrana celular. À medida que o líquido extracelular de nossa paciente se tornou mais diluído do que o líquido intracelular, a água moveu-se para dentro das células por osmose. Muitos tipos de células, incluindo as do cérebro, são seriamente danificados quando intumescem, devido ao influxo de água (**Figura 4.26**). Esse intumescimento é ainda mais acentuado no cérebro do que em qualquer outra parte do corpo, visto que não há espaço para o cérebro se expandir dentro do crânio. Conforme as células do cérebro intumescem, a pressão de líquido no cérebro aumenta, comprimindo os vasos sanguíneos e restringindo o fluxo de sangue. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido, os níveis de oxigênio e de nutrientes diminuem e os produtos de degradação do metabolismo acumulam-se, contribuindo ainda mais para a disfunção das células cerebrais. Por conseguinte, a combinação do influxo de água, do aumento de pressão e das alterações no gradiente eletroquímico para o Na^+ contribui para os transtornos mentais e a perda subsequente de consciência dessa paciente.

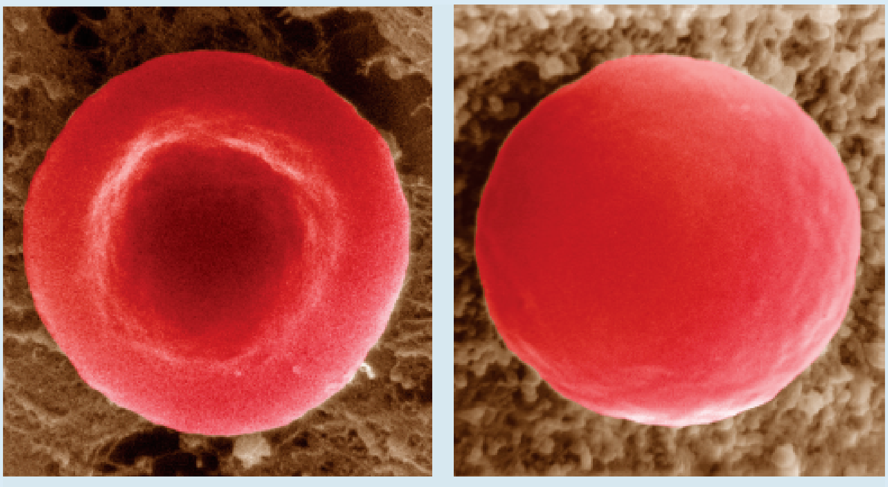


Figura 4.26 Um eritrócito normal (à esquerda) e um eritrócito intumescido como resultado do movimento osmótico de água para dentro da célula. Compare a aparência dessa célula com a dos eritrócitos mostrados na figura de introdução do capítulo, que perderam água devido à osmose.

Em sua opinião, qual seria uma maneira adequada de tratar a HAE? Lembre-se de que essa paciente não está desidratada. Com efeito, um dos melhores preditores de HAE em pacientes como a nossa é o *ganho* de peso durante uma maratona, na verdade, esses indivíduos apresentam maior peso no final de uma corrida do que no início, devido a toda a quantidade de água ingerida! O tratamento consiste em infusão intravenosa de solução isotônica de NaCl para normalizar os níveis totais de Na^+ nos líquidos corporais. Entretanto, ao mesmo tempo, deve-se reduzir o volume de liquido extracelular com um diurético (um medicamento que aumenta o volume de água excretada na urina). Além disso, os pacientes também podem receber medicamentos para evitar ou interromper as convulsões. Como veremos nos Capítulos 6 e 8, uma convulsão consiste em atividade descontrolada e desregulada dos neurônios no cérebro; uma causa potencial de convulsão consiste em um grande desequilíbrio nas concentrações extracelulares de íons no cérebro. No caso dessa paciente, a restauração gradual da concentração normal de Na^+ foi suficiente para salvar sua vida; entretanto, houve necessidade de cuidadoso monitoramento de sua evolução durante uma permanência de 24 h no hospital.

Termo clínico: hiponatremia associada ao exercício

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Que propriedades são características dos canais iônicos?
   a. Consistem habitualmente em lipídios.
   b. Existem em um lado da membrana plasmática, habitualmente o lado intracelular.
   c. Podem abrir e fechar, dependendo da existência de um de três tipos de “comportas”.
   d. Possibilitam o movimento de íons contra gradientes eletroquímicos.
   e. Medeiam a difusão facilitada.

2. Qual dos seguintes processos não exige direta ou indiretamente uma fonte de energia?
   a. Transporte ativo primário
   b. Operação da bomba de Na^+/K^+ ATPase
   c. Mecanismo utilizado pelas células para produzir um gradiente de íons cálcio através da membrana plasmática
   d. Transporte facilitado da glicose através de uma membrana plasmática
   e. Transporte ativo secundário

3. Se um pouco de ureia fosse adicionado a uma solução salina isosmótica contendo células, qual seria o resultado?
   a. As células encolheriam e permaneceriam dessa maneira.
   b. As células inicialmente diminuiriam de tamanho; entretanto, seu volume normal seria restaurado depois de um breve período.
   c. As células iriam intumescer e permanecer dessa maneira.
   d. As células inicialmente iriam intumescer; todavia, em seguida, o volume normal seria restaurado depois de um breve período.
   e. A ureia não exerceria efeito, nem mesmo transitoriamente.

4. Qual(is) dessas afirmativas é(são) verdadeira(s) sobre as células epiteliais?
   a. Apenas moléculas sem carga elétrica conseguem se mover através de suas superfícies.
   b. Podem desempenhar funções segregadas nas superfícies apical (luminal) e basolateral.
   c. Não conseguem formar zônulas de oclusão.
   d. Dependem da atividade das bombas de Na^+/K^+ ATPase para grande parte de suas funções de transporte.
   e. Tanto b quanto d estão corretas.

5. Qual dessas afirmativas é *incorreta*?
   a. A difusão de um soluto através de uma membrana é consideravelmente mais rápida do que a difusão do mesmo soluto através de uma camada de água de espessura igual.
   b. Um único íon, como o K^+, pode sofrer difusão através de mais de um tipo de canal.
   c. Os solutos lipossolúveis difundem-se mais facilmente através da bicamada fosfolipídica de uma membrana plasmática do que os solutos hidrossolúveis.
   d. A taxa de difusão facilitada de um soluto é limitada pelo número de transportadores na membrana em determinado momento.
   e. Um exemplo comum de cortransporte é aquele de um íon e uma molécula orgânica.

6. Considerando-se a difusão de íons através de um canal iônico, que força(s) deve(m) ser considerada(s)?
   a. O gradiente de concentração iônica
   b. O gradiente elétrico
   c. A osmose
   d. A difusão facilitada
   e. Tanto a quanto b

7. A diferença entre os fluxos de um soluto que se movem em direções opostas é ________.

8. No(a) ________, as vesículas delimitadas por membrana no citosol de uma célula fundem-se com a membrana plasmática e liberam o seu conteúdo no líquido extracelular.

9. Os canais pelos quais a água atravessa as membranas plasmáticas são denominados ________.

10. _______ é o nome que descreve o processo pelo qual a glicose move-se através de uma membrana plasmática.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Em dois casos (A e B), as concentrações do soluto X em dois compartimentos de 1 ℓ separados por uma membrana através da qual X pode se difundir são:

Concentração de X (mM)

Caso	Compartimento 1	Compartimento 2
A	3	5
B	32	30

a. Em que sentido o fluxo efetivo de X ocorrerá no caso A e no caso B?

b. Quando for alcançado o equilíbrio de difusão, qual será a concentração de soluto em cada compartimento no caso A e no caso B?

c. A irá alcançar o equilíbrio de difusão mais rapidamente, mais lentamente ou na mesma taxa que B? *Dica*: ver as Figuras 4.1 a 4.3.

2. Se um transportador que medeia o transporte ativo de uma substância tem menor afinidade pela substância transportada na superfície extracelular da membrana plasmática do que na superfície intracelular, em que sentido ocorrerá o transporte efetivo da substância através da membrana? *Dica:* ver a Figura 4.11 e partir do princípio de que a taxa de mudança de conformação do transportador seja a mesma em ambos os sentidos.

3. Por que a inibição da síntese de ATP por uma célula acabaria levando a redução e, em última análise, a cessação no transporte ativo secundário? *Dica*: ver as Figuras 4.13 e 4.11 como lembrete sobre o transporte ativo primário.

Concentração de soluto (mM)

Solução	Glicose	Ureia	NaCl	$CaCl_2$
A	20	30	150	10
B	10	100	20	50
C	100	200	10	20
D	30	10	60	100

4. Considerando-se as seguintes soluções, qual delas tem a menor concentração de água? Qual das duas tem a mesma osmolaridade? *Dica:* consultar as Figuras 4.16 e 4.17.

5. Suponha que uma membrana que separa dois compartimentos seja permeável à ureia, mas não ao NaCl. Se o compartimento 1 contém 200 mmol/ℓ de NaCl e 100 mmol/ℓ de ureia, e o compartimento 2 contém 100 mmol/ℓ de NaCl e 300 mmol/ℓ de ureia, que compartimento terá o seu volume aumentado quando for alcançado o equilíbrio osmótico? *Dica:* ver a Figura 4.19 e o Quadro 4.3.

6. O que ocorrerá com o volume de uma célula se ela for colocada em cada uma das seguintes soluções? *Dica*: ver a Figura 4.19 e o Quadro 4.3.

Concentração de X, mM

Solução	NaCl (Não penetrante)	Ureia (Penetrante)
A	150	100
B	100	150
C	200	100
D	100	50

7. Caracterize cada uma das soluções da questão 6 como isotônica, hipotônica, hipertônica, isosmótica, hiposmótica ou hiperosmótica. *Dica*: consultar o Quadro 4.3.

8. Por meio de que mecanismo um aumento na concentração intracelular de Na^+ poderia levar a aumento da exocitose? *Dica*: ver a Figura 4.15.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Como as informações apresentadas nas Figuras 4.8 a 4.10 e 4.17 ilustram o princípio geral de que a *homeostasia é essencial para a saúde e para a sobrevivência?*
2. Forneça dois exemplos deste capítulo que ilustram o princípio geral segundo o qual *ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares.*
3. Outro princípio geral estabelece que *os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física*. Como esse princípio está relacionado com o movimento de solutos através de bicamadas lipídicas e sua dependência de gradientes eletroquímicos? Como o calor está relacionado com o movimento de solutos?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 4.2 Como mostra o gráfico anexo, haveria um fluxo efetivo de glicose do compartimento 1 para o compartimento 2, sendo o equilíbrio de difusão alcançado em 12,5 mmol/ℓ.

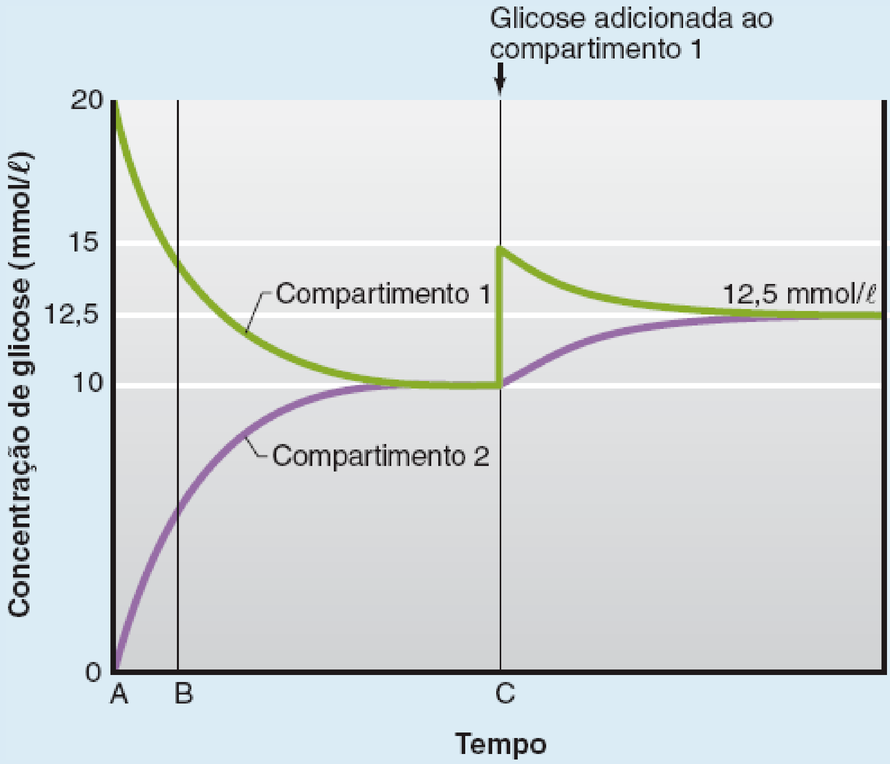


Figura 4.5 A estrutura primária da proteína é representada por esferas – a sequência de aminoácidos mostrada em (A). A estrutura secundária inclui todas as regiões helicoidais na bicamada lipídica, mostradas em (A) e em (B). A estrutura terciária é a conformação dobrada mostrada em (B). A estrutura quaternária é a associação das cinco subunidades polipeptídicas em uma proteína, mostrada em (C).

Figura 4.9 O fluxo máximo depende do número de moléculas de transportador na membrana e de sua taxa inerente de mudança de conformação quando ocorre ligação do soluto. Partindo do princípio de que a taxa de mudança de conformação permanece constante, pode-se deduzir que, quanto maior o número de transportadores, maior o fluxo máximo.

Figura 4.13 O ATP não é hidrolisado quando um soluto move-se através de uma membrana por transporte ativo secundário. Entretanto, o ATP é hidrolisado por uma bomba de íons (tipicamente o transportador ativo primário Na^+/K^+ ATPase) para estabelecer o gradiente de concentração iônica que é utilizado durante o transporte ativo secundário. Por conseguinte, o transporte ativo secundário necessita *indiretamente* de ATP.

Figura 4.15 O transporte de íons e compostos orgânicos entre os compartimentos de líquidos constitui uma característica fundamental da homeostasia. Entre muitos exemplos, o movimento de glicose para dentro das células é essencial para a produção de energia. O transporte de H^+ regula o pH dos líquidos corporais, o que, por sua vez, regula todos os processos enzimáticos no corpo. O transporte de Ca^{2+} controla processos como a contração muscular e a liberação de produtos secretores armazenados a partir de determinados tipos de células. O movimento transcelular de numerosos íons contribui para o potencial de membrana das células. Por fim, o transporte de aminoácidos para dentro das células é necessário para a síntese de proteínas, sem as quais as células não conseguem sobreviver e, portanto, a homeostasia não seria possível. Existem muitas doenças que serão abordadas em capítulos subsequentes que resultam de problemas funcionais relacionados com os transportadores. Além disso, existem fármacos utilizados no tratamento de doenças que alteram a função desses transportadores.

Figura 4.19 Por ser um soluto não penetrante, a infusão de NaCl isotônico restaura o volume sanguíneo, sem causar redistribuição de água entre os compartimentos de líquidos corporais devido à osmose. Todavia, uma solução isosmótica de um soluto penetrante só iria restaurar parcialmente o volume sanguíneo, visto que parte da água penetraria no líquido intracelular por osmose à medida que o soluto entrasse nas células. Isso também poderia resultar em dano para as células, em virtude da expansão de seu volume além do normal.

Figura 4.23 O transporte ativo de Na^+ através da membrana basolateral (lado do sangue) diminuiria, resultando em aumento da concentração intracelular de Na^+. Isso reduziria a taxa de difusão do Na^+ para dentro da célula através do canal de Na^+ no lado luminal, visto que o gradiente de difusão seria menor.

Figura 4.25 A estrutura de um epitélio caracteriza-se por zônulas de oclusão ao longo das membranas apicais das células epiteliais. Essas junções proveem as células epiteliais com uma das suas principais funções, isto é, atuam como barreira ao movimento da maioria dos solutos através do epitélio. Além disso, a estrutura das células epiteliais, individualmente, também determina a função de todo o epitélio. Observe na figura (bem como nas Figuras 4.23 e 4.24) que diferentes proteínas de transporte ou canais iônicos localizam-se ou na membrana apical ou na basolateral das células epiteliais. Em virtude dessa estrutura celular, o epitélio consegue transportar seletivamente diferentes solutos em um ou outro sentido. Isso possibilita o controle preciso das concentrações intracelulares de solutos, que são de importância crítica para o desempenho da função normal.

CAPÍTULO

5 Sinalização Celular na Fisiologia

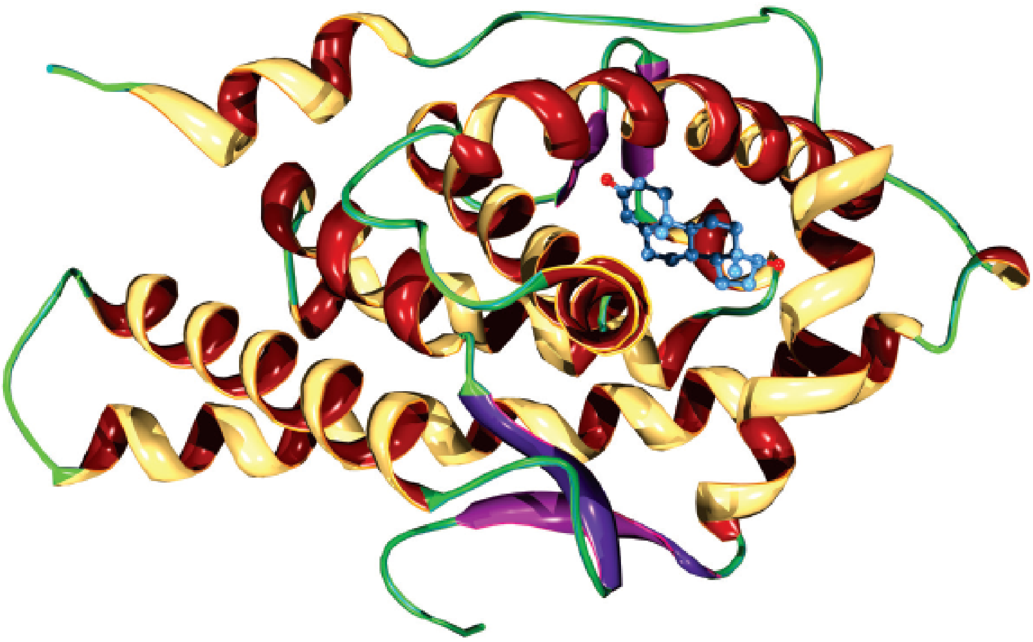


Imagem computadorizada da conexão (modelo de bola e bastão em azul) de um ligante ao seu receptor (diagrama em fita).

Você aprendeu no Capítulo 1 como os sistemas de controle homeostático ajudam a manter um equilíbrio normal do ambiente interno corporal. A operação dos sistemas de controle necessita que as células sejam capazes de se comunicarem umas com as outras, frequentemente a longas distâncias. Grande parte dessa comunicação intercelular é mediada por mensageiros químicos. Este capítulo descreve como esses mensageiros interagem com as suas células-alvo e como essas interações desencadeiam sinais intracelulares que levam à resposta celular. Ao longo deste capítulo, você deve distinguir cuidadosamente a comunicação e os mensageiros químicos *inter*celulares (entre células) e *intra*celulares (no interior da célula). O material neste capítulo fornecerá uma base para a compreensão de como os sistemas nervoso, endócrino e outros sistemas orgânicos funcionam. Antes de começar, você deve revisar o material apresentado na Seção C do Capítulo 3 para uma base de conhecimento sobre as interações ligante–proteína.

O material neste capítulo ilustra o princípio geral da fisiologia, no qual o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos é um aspecto geral da homeostasia e permite a integração dos processos fisiológicos. Esses inúmeros e variados processos serão analisados com detalhes, começando com o Capítulo 6, e continuarão ao longo do livro, mas os mecanismos de fluxo da informação que ligam as diferentes estruturas e processos compartilham muitas características em comum, como descrito a seguir. ■

5.1 Receptores

No Capítulo 1, você aprendeu que várias classes de mensageiros químicos conseguem transmitir um sinal de uma célula para outra. Esses mensageiros incluem moléculas, tais como neurotransmissores e substâncias parácrinas, cujos sinais são mediados rapidamente e a uma curta distância. Outros mensageiros, tais como hormônios, comunicam-se por distâncias maiores e, em alguns casos, mais lentamente. Qualquer que seja o mensageiro químico, contudo, a célula que recebe o sinal precisa ter uma maneira de detectar o sinal. Assim que a célula detecta um sinal, um mecanismo é necessário para traduzir esse sinal em uma resposta fisiologicamente significativa, tal como a resposta de divisão celular para o envio de sinais que promovam o crescimento.

A primeira etapa na ação de qualquer mensageiro químico intercelular é a sua ligação a proteínas específicas nas células-alvo, conhecidas como **receptores** (ou proteínas receptoras). Na linguagem geral do Capítulo 3, um mensageiro químico é um ligante e o receptor tem um local de ligação para esse ligante. A ligação de um mensageiro a um receptor altera a conformação (estrutura terciária; ver Figura 2.17) do receptor, que o ativa. Isso inicia uma sequência de eventos na célula, levando à resposta da célula para aquele mensageiro, um processo denominado **transdução de sinal**. O "sinal" é a ativação do receptor e a "transdução" denota o processo pelo qual um estímulo é transformado em uma resposta. Nesta seção, nós consideramos os aspectos gerais comuns a muitos receptores, descrevemos as interações dos receptores com seus ligantes e fornecemos alguns exemplos de como os receptores são regulados.

Tipos de receptores

Qual é a natureza dos receptores que se ligam aos mensageiros químicos intercelulares? São proteínas ou glicoproteínas localizadas na membrana plasmática da célula ou dentro da célula, seja no citoplasma ou no núcleo. A membrana plasmática é a localização muito mais comum, pois um grande número de mensageiros é hidrossolúvel e, assim, não podem difundir-se através da membrana plasmática rica em lipídios (hidrofóbica). Por outro lado, um número muito menor de mensageiros lipossolúveis difunde-se pelas membranas para ligação aos seus receptores localizados no interior da célula.

Receptores da membrana plasmática. Um receptor de membrana plasmática característico é ilustrado na **Figura 5.1A**. Os receptores de membrana plasmática são proteínas transmembrana; isto é, abrangem a espessura total da membrana. Como outras proteínas transmembrana, um receptor de membrana plasmática possui segmentos hidrofóbicos no interior da membrana, um ou mais segmentos hidrofílicos que se estendem da membrana para o líquido extracelular e outros segmentos hidrofílicos, estendendo-se para o líquido intracelular. Os mensageiros químicos que chegam ligam-se às partes extracelulares do receptor; as regiões intracelulares do receptor estão envolvidas em eventos de transdução de sinal.

Receptores intracelulares. Por outro lado, os receptores intracelulares não estão localizados em membranas, mas existem ou no citosol ou no núcleo celular e possuem uma estrutura muito diferente (**Figura 5.1B**). À semelhança dos receptores de membrana plasmática, no entanto, apresentam um segmento que se liga ao mensageiro e a outros segmentos que atuam como locais regulatórios. Além disso, eles contêm um segmento que se liga ao DNA, diferentemente dos receptores de membrana plasmática. Isso é uma distinção crucial entre os dois tipos gerais de receptores; os receptores de membrana plasmática conseguem transduzir sinais sem interação com o DNA, enquanto todos os receptores intracelulares transduzem os sinais por meio de interações com os genes.

Interações de receptores e ligantes

Existem quatro principais características que definem as interações dos receptores com seus ligantes: especificidade, afinidade, saturação e competição.

Especificidade. A ligação de um mensageiro químico ao seu receptor inicia os eventos que levam à resposta da célula. A existência de receptores explica uma característica muito importante da comunicação intercelular – **especificidade** (ver no **Quadro 5.1** um glossário de termos sobre os receptores). Embora um determinado mensageiro químico possa entrar em contato com muitas células distintas, ele influencia certos tipos de células e não outros. Isso ocorre porque as células têm tipos de receptores diferentes. Apenas determinados tipos celulares – às vezes apenas um – expressam o receptor específico necessário para se ligar a um dado mensageiro químico (**Figura 5.2**).

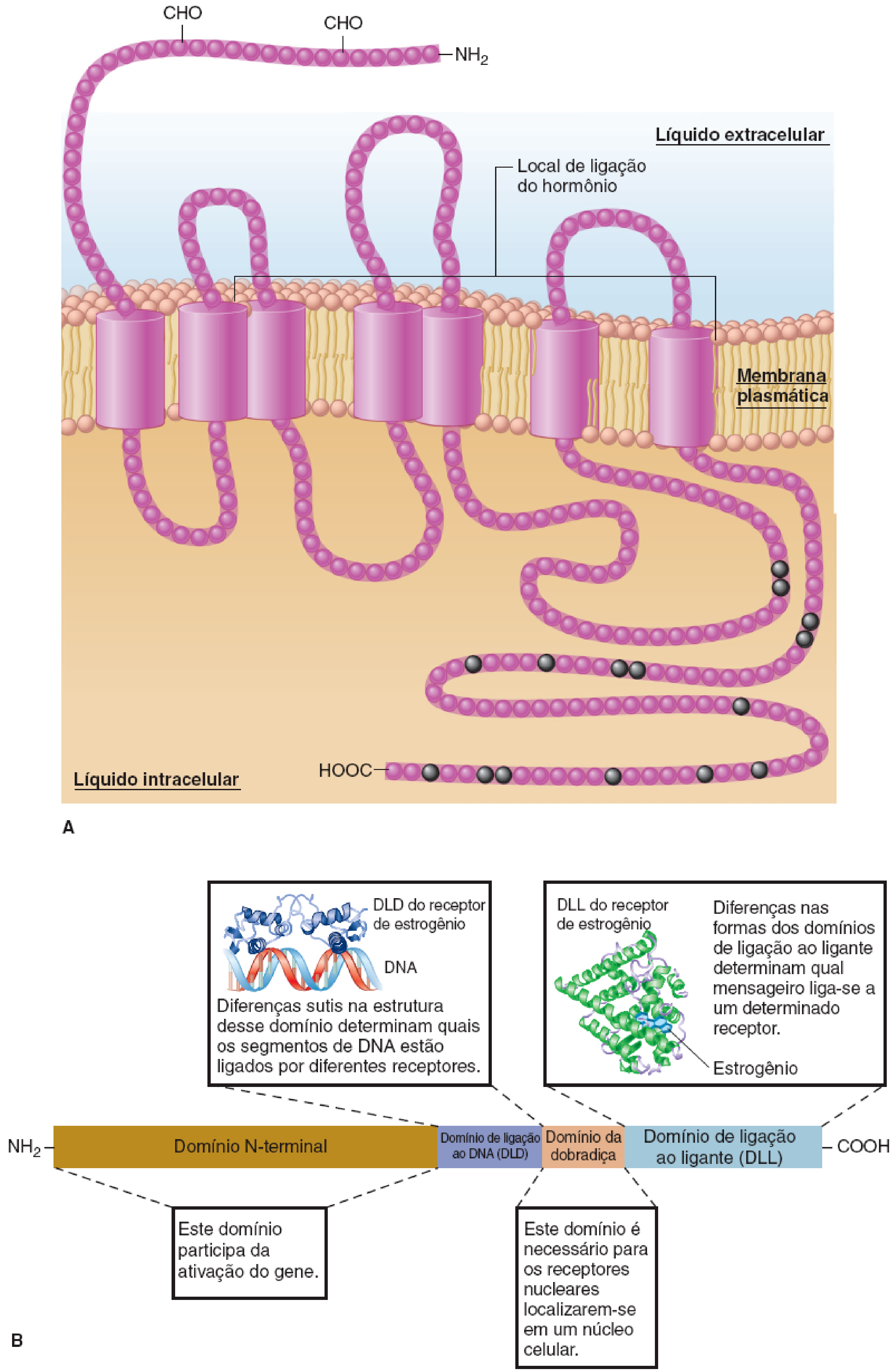
Mesmo que diferentes tipos de células possam conter receptores para o mesmo mensageiro, as respostas de vários tipos celulares para esse mensageiro podem diferir. Por exemplo, o neurotransmissor norepinefrina causa a contração do músculo liso

de determinados vasos sanguíneos, mas por meio do mesmo tipo de receptor, inibe a secreção de insulina pelo pâncreas. Desse modo, essencialmente, o receptor funciona como um interruptor molecular que induz a resposta celular quando ativado ("ligado") pela ligação do mensageiro a ele. Do mesmo modo que tipos idênticos de interruptores podem ser utilizados para ligar uma luz ou um rádio, um tipo único de receptor pode ser utilizado para produzir respostas distintas em diferentes tipos celulares.

Afinidade. As três características gerais restantes das interações entre ligante e receptor são resumidas na **Figura 5.3**. O grau de ligação de um mensageiro particular ao seu receptor é determinado pela **afinidade** do receptor ao mensageiro. Um receptor com alta afinidade liga-se em menores concentrações de um mensageiro do que um receptor de baixa afinidade (ver a Figura 3.35). Diferenças na afinidade de receptores aos seus ligantes apresentam importantes implicações para o uso de fármacos terapêuticos no tratamento da doença; os receptores com alta afinidade para um ligante necessitam muito menos do ligante (*i. e.*, uma dose menor) para se tornarem ativados.

Saturação. O fenômeno de **saturação** do receptor foi descrito no Capítulo 3 para ligação dos ligantes aos locais de ligação nas proteínas, e são totalmente aplicáveis aqui (Figura 5.3). Uma resposta celular a um mensageiro aumenta quando a concentração extracelular do mensageiro aumenta, pois ocorre o aumento do número de receptores ocupados pelas moléculas mensageiras. Todavia, existe um limite superior para essa responsividade, porque só existe um número finito de receptores disponíveis e estes se tornam totalmente saturados em algum ponto.

Competição. A **competição** refere-se à capacidade de uma molécula para competir com um ligante natural pela conexão com seu receptor. A competição geralmente ocorre com os mensageiros que possuem uma similaridade em parte de suas estruturas e também ela é subjacente à ação de muitos fármacos (Figura 5.3). Se os pesquisadores ou médicos desejarem interferir na ação de um determinado mensageiro, eles podem administrar moléculas competitivas que são estruturalmente similares o suficiente aos mensageiros endógenos a cujos receptores se ligam. Entretanto, as moléculas competitivas são suficientemente diferentes em estrutura do ligante nativo de modo que, embora se liguem ao receptor, não podem ativá-lo. Isso bloqueia o mensageiro endógeno da ligação; contudo, não induz a transdução de sinal ou desencadeia a resposta da célula. O termo geral para um composto que bloqueia a ação de um mensageiro químico é **antagonista –** quando um antagonista funciona pela competição com um mensageiro químico pelo seu local de ligação, é conhecido como um antagonista competitivo. Um exemplo é um tipo de fármaco denominado ***bloqueador do receptor beta-adrenérgico*** (também chamado betabloqueador), que é algumas vezes utilizado no tratamento de hipertensão arterial e outras doenças. Os betabloqueadores competem com a epinefrina e a norepinefrina na ligação a um de seus receptores – o receptor beta-adrenérgico. Visto que a epinefrina e a norepinefrina normalmente atuam para aumentar a pressão arterial (Capítulo 12), os betabloqueadores tendem a diminuir a pressão arterial por agirem como antagonistas competitivos. Os ***anti-histamínicos*** são outro exemplo e são úteis no tratamento de manifestações alérgicas consequentes ao excesso de secreção de histamina pelos mastócitos (Capítulo 18). Os anti-histamínicos são antagonistas competitivos que bloqueiam a ligação da histamina aos seus receptores nos mastócitos e o desenvolvimento de uma resposta alérgica.



CHO
CHO
NH2
Líquido extracelular
Local de ligação do hormônio
Membrana plasmática
HOOC
Líquido intracelular
A
DLD do receptor de estrogênio
DNA
Diferenças sutis na estrutura desse domínio determinam quais os segmentos de DNA estão ligados por diferentes receptores.
DLL do receptor de estrogênio
Diferenças nas formas dos domínios de ligação ao ligante determinam qual mensageiro liga-se a um determinado receptor.
Estrogênio
NH2
Domínio N-terminal
Domínio de ligação ao DNA (DLD)
Domínio da dobradiça
Domínio de ligação ao ligante (DLL)
COOH
Este domínio participa da ativação do gene.
Este domínio é necessário para os receptores nucleares localizarem-se em um núcleo celular.
B

Figura 5.1 As duas principais classes de receptores para os mensageiros químicos. **A.** Estrutura de um típico receptor transmembrana. Os sete agrupamentos de aminoácidos integrados à bicamada fosfolipídica representam as porções hidrofóbicas da alfa-hélice proteica (ilustrada aqui como cilindros). Notar que o local de ligação para o hormônio inclui vários dos segmentos que se estendem para o líquido extracelular. As porções dos segmentos extracelulares podem estar ligadas a carboidratos (CHO). Os aminoácidos indicados por círculos pretos representam alguns dos locais nos quais as enzimas intracelulares podem fosforilar e, desse modo, regular o receptor. **B.** Representação esquemática das características estruturais de um típico receptor nuclear. As estruturas reais para os segmentos desses receptores são conhecidas e ilustradas aqui para o receptor do estrogênio humano (um hormônio esteroide). (*Nota*: Os segmentos dos receptores nucleares que realizam diferentes funções são conhecidos como "domínios".)

Quadro 5.1	Glossário de termos relativos aos receptores.
Receptor (proteína receptora)	Uma proteína específica, na membrana plasmática ou no interior de uma célula-alvo, com a qual o mensageiro químico liga-se, evocando uma resposta biologicamente relevante nessa célula
Especificidade	A capacidade de ligação de um receptor a apenas um tipo ou um número limitado de tipos de mensageiros químicos estruturalmente relacionados
Saturação	O grau de ocupação dos receptores pelos mensageiros. Se todos estiverem ocupados, os receptores estão plenamente saturados; se metade deles estiver ocupada, a saturação é de 50% e assim por diante
Afinidade	A força com que um mensageiro químico se liga ao seu receptor
Competição	A capacidade de diferentes moléculas competirem com um ligante para ligação ao seu receptor. Os competidores têm, geralmente, estruturas semelhantes às do ligante natural
Antagonista	Uma molécula que compete com um ligante para ligação ao seu receptor, mas não ativa a sinalização geralmente associada ao ligante natural. Portanto, um antagonista previne as ações do ligante natural. Os anti-histamínicos são exemplos de antagonistas
Agonista	Um mensageiro químico que se liga a um receptor e desencadeia a resposta celular; frequentemente refere-se a um fármaco que mimetiza uma ação normal do mensageiro. Os descongestionantes são exemplos de agonistas
Infrarregulação	Redução no número total de receptores de célula-alvo para um determinado mensageiro; pode ocorrer em resposta à concentração extracelular cronicamente elevada do mensageiro
Suprarregulação	Aumento do número total de receptores da célula-alvo para um determinado mensageiro; pode ocorrer em resposta à concentração cronicamente baixa do mensageiro
Sensibilidade aumentada	A responsividade aumentada de uma célula-alvo para um determinado mensageiro; pode resultar da suprarregulação dos receptores

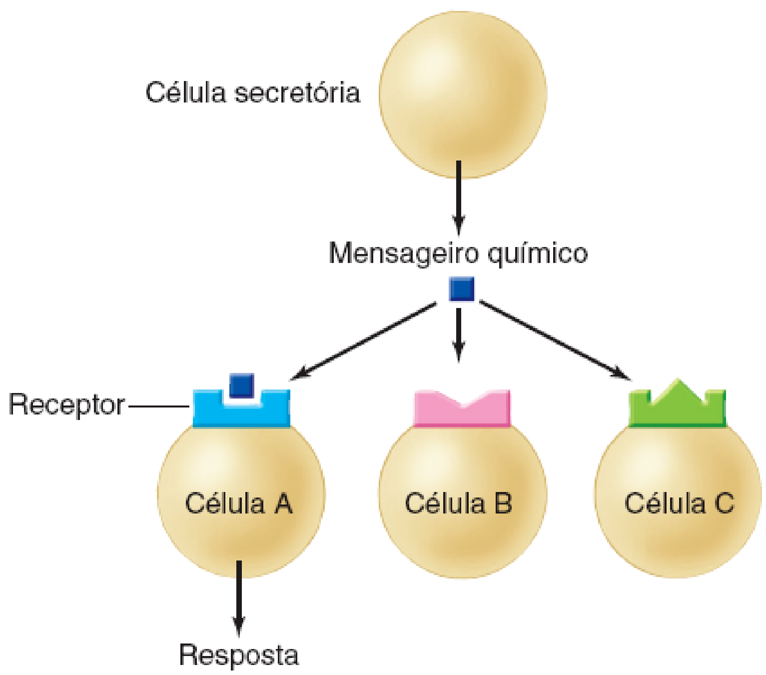


Figura 5.2 Especificidade dos receptores para os mensageiros químicos. Apenas a célula A tem o receptor apropriado para este mensageiro químico; portanto, é a única entre o grupo que é uma célula-alvo para o mensageiro.

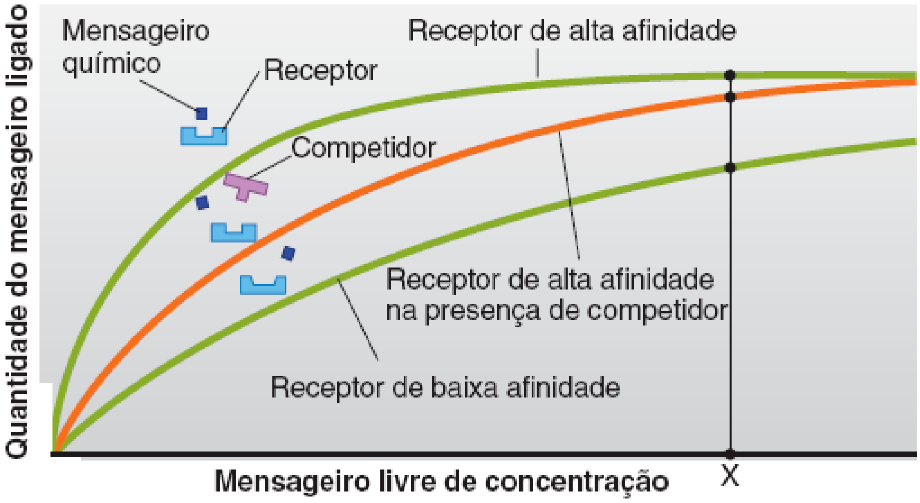


Figura 5.3 Características da ligação dos receptores aos mensageiros. Os receptores com alta afinidade terão mais mensageiro ligado em uma determinada concentração do mensageiro (p. ex., concentração X). A existência de um competidor diminuirá a quantidade do mensageiro ligado, até que, em concentrações muito altas, os receptores tornem-se saturados com o mensageiro. Observe na ilustração que o receptor de baixa afinidade neste caso tem uma forma ligeiramente diferente em sua região de ligação ao ligante, em comparação com o receptor de alta afinidade. Também notar a similaridade em partes dos formatos do mensageiro natural e seu competidor.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O princípio geral da fisiologia de que a estrutura é um determinante da – e coevoluiu com a – função pode ser considerado nos níveis molecular, celular e orgânico. Como este princípio é ilustrado pela ligação dos mensageiros aos seus receptores?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Por outro lado, alguns fármacos que competem com os ligantes naturais por um tipo de receptor específico ativam o receptor e desencadeiam a resposta da célula exatamente como se o mensageiro químico verdadeiro (endógeno) tivesse se combinado com o receptor. Tais fármacos, conhecidos como **agonistas**, são utilizados terapeuticamente para mimetizar a ação do mensageiro. Por exemplo, fármacos descongestionantes comuns, a ***fenilefrina*** e a ***oximetazolina***, encontrados em muitos tipos de *sprays* nasais, mimetizam a ação da epinefrina em subtipos de receptores relacionados, mas diferentes, denominados receptores alfa-adrenérgicos, nos vasos sanguíneos. Quando os receptores alfa-adrenérgicos são ativados, os músculos lisos de vasos sanguíneos dilatados e inflamados no nariz contraem-se; isso ajuda a desobstruir as vias nasais e diminui o extravasamento de líquido dos vasos sanguíneos.

Regulação dos receptores

Os receptores estão, por si sós, sujeitos à regulação fisiológica. O número de receptores existentes em uma célula ou a afinidade dos receptores para o seu mensageiro específico podem ser aumentados ou diminuídos em determinados sistemas. Um exemplo importante é o fenômeno de **infrarregulação**. Quando uma alta concentração extracelular de um mensageiro é mantida por algum tempo, o número total dos receptores das células-alvo para aquele mensageiro pode diminuir – isto é, infrarregular-se. A infrarregulação tem o efeito de reduzir a responsividade das células-alvo à estimulação frequente ou intensa por um mensageiro – isto é, dessensibilizando-se – e assim, representa um mecanismo localizado de *feedback* negativo.

A infrarregulação é possível, pois existe um processo contínuo de síntese e degradação de receptores. O principal mecanismo de infrarregulação dos receptores de membrana plasmática é a **internalização**. A ligação de um mensageiro ao seu receptor pode estimular a internalização do complexo; isto é, o complexo receptor-mensageiro é levado para o interior da célula por endocitose mediada pelo receptor (consultar o Capítulo 4). Isso aumenta a taxa de degradação do receptor no interior da célula. Consequentemente, em concentrações elevadas do mensageiro, o número de receptores na membrana plasmática daquele tipo gradualmente diminui durante a infrarregulação.

A alteração no sentido oposto, denominada **suprarregulação**, também ocorre. As células expostas por um período prolongado a concentrações muito baixas de um mensageiro podem vir a ter muito mais receptores para aquele mensageiro, assim, desenvolvendo sensibilidade aumentada a ele. Quanto maior o número de receptores disponíveis para a ligação ao ligante, maior a probabilidade de que tal ligação ocorrerá. Por exemplo, quando os nervos para um músculo são danificados, o envio de neurotransmissores a partir daqueles nervos para o músculo é reduzido ou eliminado. Com o passar do tempo, sob essas

condições, o músculo contrairá em resposta a uma concentração muito menor de neurotransmissor do que o normal. Isso acontece porque os receptores para o neurotransmissor foram suprarregulados, resultando em aumento de sensibilidade.

Uma maneira na qual isso pode ocorrer é pelo recrutamento, para a membrana plasmática, de vesículas intracelulares, que contêm, no interior de suas membranas, inúmeras proteínas receptoras. As vesículas fundem-se à membrana plasmática, desse modo, inserindo seus receptores na membrana plasmática. A regulação do receptor nos dois sentidos (suprarregulação ou infrarregulação) é um excelente exemplo de princípio fisiológico geral de homeostasia, pois age para retornar a força do sinal em direção ao normal, quando a concentração de moléculas mensageiras varia acima ou abaixo do normal.

5.2 Vias de transdução do sinal

Quais são as sequências de eventos pelas quais a ligação de um mensageiro químico a um receptor causa a resposta da célula em um modo específico?

A ligação de um mensageiro ao seu receptor causa uma alteração na conformação (estrutura terciária) do receptor. Esse evento, conhecido como **ativação do receptor**, é o passo inicial que leva às respostas celulares ao mensageiro. Essas respostas celulares podem assumir a forma de alterações em (1) permeabilidade, propriedades de transporte ou estado elétrico da membrana plasmática; (2) metabolismo; (3) atividade secretória; (4) taxa de proliferação e diferenciação; ou (5) atividade contrátil ou outras.

Apesar da variedade das respostas, há um denominador comum: São todas diretamente ocasionadas por alterações de proteínas celulares específicas. Deixe-nos examinar alguns exemplos de respostas induzidas pelo mensageiro, todos descritos com mais detalhes em capítulos subsequentes. Por exemplo, a geração de sinais elétricos induzida, nos neurônios, pelo neurotransmissor reflete a conformação alterada das proteínas de membrana (canais iônicos) pelas quais os íons podem difundir-se entre o líquido extracelular e o líquido intracelular. Da mesma forma, alterações na taxa de secreção de glicose pelo fígado induzidas pelo hormônio epinefrina refletem a atividade e a concentração alteradas de enzimas nas vias metabólicas para a síntese de glicose. Finalmente, a contração muscular induzida pelo neurotransmissor acetilcolina resulta da conformação alterada de proteínas contráteis.

Portanto, a ativação do receptor por um mensageiro é apenas o primeiro passo que leva à resposta final da célula (contração, secreção e assim por diante). As diversas sequências de eventos que ligam a ativação do receptor às respostas celulares são denominadas **vias de transdução do sinal**. O termo “vias” denota os mecanismos celulares específicos associados a diferentes mensageiros.

As vias de transdução do sinal diferem entre mensageiros lipossolúveis e hidrossolúveis. Como descrito anteriormente, os receptores para essas duas grandes classes de mensageiros químicos estão em diferentes locais – a primeira no interior da célula e a última na membrana plasmática da célula. O resto deste capítulo descreve as principais características das vias de transdução do sinal que são iniciadas por essas duas amplas categorias de mensageiros.

Vias iniciadas por mensageiros lipossolúveis

Os mensageiros lipossolúveis incluem substâncias hidrofóbicas, tais como hormônios esteroides e hormônios tireoidianos. Seus receptores pertencem a uma grande família de receptores intracelulares, denominada **receptores nucleares** que compartilham estruturas semelhantes (ver a Figura 5.1B) e mecanismos de ação. Embora já tenham sido identificados os receptores de membrana plasmática para alguns desses mensageiros, a maioria dos receptores dessa família é intracelular. Em alguns poucos casos, os receptores inativos estão localizados no citosol e se movem para o núcleo após associação ao seu ligante. A maioria dos receptores inativos, no entanto, já reside no núcleo celular, onde se ligam e são ativados por seus respectivos ligantes. Em ambos os casos, a ativação do receptor leva a taxas alteradas de transcrição de um ou mais genes em uma determinada célula.

No cenário mais comum, o mensageiro difunde-se para fora dos capilares, do plasma para o líquido intersticial (ver a Figura 1.3). A partir daí, o mensageiro difunde-se através das bicamadas lipídicas da membrana plasmática e do envelope nuclear para posterior entrada no núcleo e ligação ao receptor nesse local (**Figura 5.4**). O complexo com o receptor ativado então funciona no núcleo como um fator de transcrição, definido como uma proteína regulatória que influencia diretamente a transcrição gênica. O complexo hormônio-receptor liga-se ao DNA em uma região regulatória de um gene, um evento que geralmente aumenta a taxa de transcrição daquele gene em mRNA. As moléculas de mRNA movem-se para fora do núcleo para direcionar a síntese, nos ribossomos, da proteína codificada pelo gene. O resultado é um aumento na concentração celular da proteína e/ou sua taxa de secreção, representando a resposta final da célula para o mensageiro. Por exemplo, se a proteína codificada pelo gene for uma enzima, a resposta celular é um aumento na taxa de reação catalisada por aquela enzima.

Dois outros pontos são importantes. Primeiramente, mais de um gene pode estar sujeito ao controle por um único tipo de receptor. Por exemplo, o hormônio cortisol produzido na glândula suprarrenal atua via o seu receptor intracelular para ativar vários genes envolvidos no controle coordenado do metabolismo celular e equilíbrio energético. Em segundo lugar, em alguns casos, a transcrição de um gene ou genes pode ser *reduzida* em vez de aumentada pelo receptor ativado. O cortisol, por exemplo, inibe a transcrição de vários genes, cujos produtos proteicos medeiam respostas inflamatórias que ocorrem em seguida à lesão ou infecção; por esse motivo, o cortisol tem importantes efeitos anti-inflamatórios.

Vias iniciadas por mensageiros hidrossolúveis

Os mensageiros hidrossolúveis não conseguem penetrar imediatamente nas células por difusão através da bicamada lipídica da membrana plasmática. Em vez disso, eles exercem as suas ações nas células por meio de ligação à parte extracelular de proteínas receptoras incorporadas na membrana plasmática. Os mensageiros hidrossolúveis incluem a maioria dos hormônios polipeptídicos, neurotransmissores e compostos parácrinos e autócrinos. Os mecanismos de transdução do sinal iniciados por mensageiros hidrossolúveis podem ser classificados nos tipos ilustrados na **Figura 5.5**.

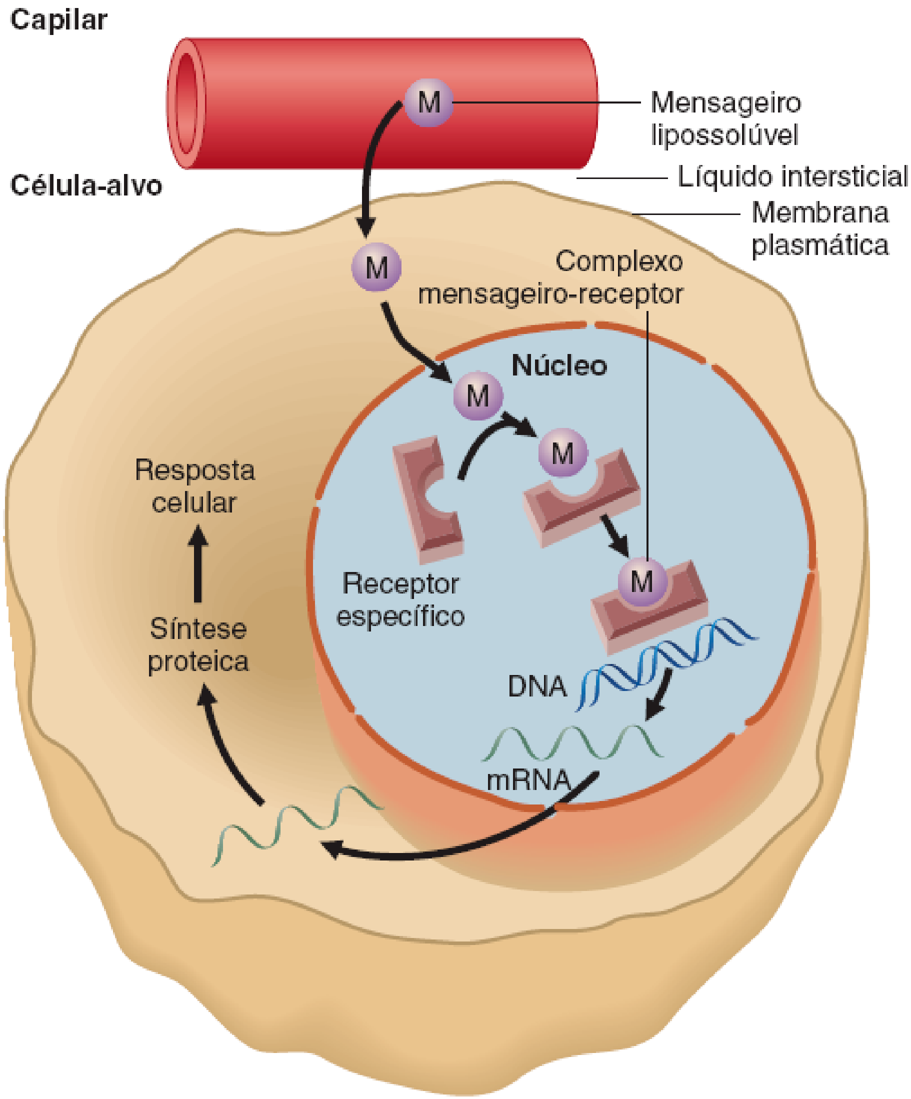


Figura 5.4 Mecanismo de ação de mensageiros lipossolúveis. Esta figura mostra o receptor (simplificado nesta imagem) para esses mensageiros no núcleo. Em alguns casos, o receptor não ligado está no citosol em vez de estar no núcleo, condição na qual a ligação ocorre no citosol e o complexo mensageiro-receptor ativado desloca-se, então, para o interior do núcleo. Para simplicidade, um único mensageiro é mostrado ligando-se a um único receptor. Em muitos casos, porém, dois complexos mensageiro-receptor precisam se unir para ativar um gene.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como a natureza química dos mensageiros lipossolúveis relaciona-se ao princípio geral da fisiologia, no qual os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Illustration

Figura 5.5 Mecanismos de ação de mensageiros hidrossolúveis (referidos como "primeiros mensageiros" nesta figura e nas subsequentes). **A.** Mecanismo de transdução de sinal no qual o complexo receptor inclui um canal iônico. Observar que o receptor existe em duas conformações, nos estados não ligado (livre) e ligado. É a ligação do primeiro mensageiro ao seu receptor que desencadeia a alteração conformacional, levando à abertura do canal. *Nota: As alterações conformacionais também ocorrem nos painéis B-D, mas apenas o estado ligado é mostrado para simplicidade.* **B.** Mecanismo de transdução de sinal no qual o próprio receptor funciona como uma enzima, geralmente uma tirosinoquinase. **C.** Mecanismo de transdução de sinal no qual o receptor ativa uma janus quinase no citoplasma. **D.** Mecanismos de transdução de sinal

envolvendo proteínas G. Quando a GDP é ligada à subunidade alfa da proteína G, a proteína existe como uma molécula trimérica inativa. A ligação da GTP à subunidade alfa causa dissociação da subunidade alfa, que então ativa a proteína efetora.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Muitas células expressam mais de um dos quatro tipos de receptores representados nesta figura. Qual poderia ser o motivo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Algumas observações sobre a terminologia geral são essenciais para essa discussão. Primeiramente, os mensageiros químicos extracelulares (tais como hormônios ou neurotransmissores) que alcançam a célula e ligam-se aos receptores específicos na membrana plasmática são muitas vezes referidos como **primeiros mensageiros.** Os **segundos mensageiros,** então, são substâncias que entram ou são geradas no citoplasma como resultado da ativação do receptor pelo primeiro mensageiro. Os segundos mensageiros difundem-se pela célula para servir como retransmissores químicos partindo da membrana plasmática para a maquinaria bioquímica intracelular. O terceiro termo geral essencial é a **proteinoquinase**, que é o nome de uma enzima que fosforila outras proteínas transferindo um grupo fosfato a elas, a partir do ATP. A fosforilação de uma proteína alostericamente modifica sua estrutura terciária e, consequentemente, altera a atividade dessa proteína. Diferentes proteínas respondem de forma distinta à fosforilação; algumas são ativadas e algumas são inativadas (inibidas). Existem muitas proteinoquinases distintas e cada tipo é capaz de fosforilar somente proteínas específicas. O ponto importante é que uma variedade de proteinoquinases está envolvida nas vias de transdução de sinal. Essas vias podem envolver uma série de reações nas quais uma determinada proteinoquinase inativa é ativada pela fosforilação e, em seguida, catalisa a fosforilação de outra proteinoquinase inativa e assim por diante. Nas etapas finais dessas sequências de eventos, a fosforilação final de proteínas-chave, tais como transportadores, enzimas metabólicas, canais iônicos e proteínas contráteis, fundamenta a resposta bioquímica da célula ao primeiro mensageiro.

Como descrito no Capítulo 3, outras enzimas fazem o reverso das proteinoquinases; ou seja, promovem a desfosforilação proteica. Essas enzimas, denominadas proteínas fosfatases, também participam nas vias de transdução de sinal; também podem servir para interromper um sinal, uma vez que a resposta celular tenha ocorrido.

Sinalização por receptores que são canais iônicos dependentes do ligante. Em um tipo de receptor de membrana plasmática para mensageiros hidrossolúveis, a proteína que age como receptor é também um canal iônico (ver a Figura 4.7). A ativação do receptor por um primeiro mensageiro (o ligante) resulta em uma alteração conformacional do receptor, de tal modo que forma um canal aberto através da membrana plasmática (**Figura 5.5A**). Visto que a abertura dos canais iônicos é comparada à abertura de um portão em uma cerca, estes tipos de canais são conhecidos como canais iônicos dependentes do ligante, como descrito no Capítulo 4. São particularmente prevalentes nas membranas plasmáticas de neurônios e do músculo esquelético, como você irá aprender nos Capítulos 6 e 9.

A abertura dos canais iônicos dependentes de ligante em resposta à ligação de um primeiro mensageiro resulta em aumento na difusão efetiva através da membrana plasmática de um ou mais tipos de íons específicos para esse canal. Como apresentado no Capítulo 4 (ver Figura 4.6), tal alteração na difusão iônica resulta em modificação na carga elétrica ou potencial de membrana de uma célula. Essa alteração no potencial de membrana é, portanto, a resposta da célula ao mensageiro. Além disso, quando se trata de um canal de Ca^{2+}, sua abertura resulta em aumento, por difusão, da concentração citosólica de Ca^{2+}. O aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} é outro evento essencial na via de transdução por muitos sistemas de sinalização.

Sinalização por receptores que funcionam como enzimas. Outros receptores da membrana plasmática para mensageiros hidrossolúveis têm atividade enzimática intrínseca. Com uma exceção principal (discutida posteriormente), os diversos receptores que possuem atividade enzimática intrínseca são proteinoquinases (**Figura 5.5B**). Destas, a grande maioria fosforila especificamente resíduos de tirosina. Consequentemente, esses receptores são conhecidos como **receptores tirosinoquinases**.

A sequência característica de eventos para os receptores com atividade intrínseca de tirosinoquinase ocorre como descrito a seguir. A ligação de um mensageiro específico ao receptor modifica a conformação do receptor, de modo que sua porção enzimática, localizada no lado citoplasmático da membrana plasmática, é ativada. Isso resulta em autofosforilação do receptor; ou seja, o receptor fosforila alguns de seus próprios resíduos de tirosina. As fosfotirosinas recém-criadas na porção citoplasmática do receptor servem como locais de ancoragem para proteínas citoplasmáticas. As proteínas de ancoragem associadas então ligam e ativam outras proteínas, que, por sua vez, ativam uma ou mais vias de sinalização no interior da célula. O denominador comum dessas vias é que todas envolvem a ativação de proteínas citoplasmáticas por fosforilação.

Há uma exceção fisiologicamente importante para a generalização de que os receptores de membrana plasmática com atividade enzimática inerente funcionam como proteinoquinases. Nessa exceção, o receptor funciona tanto como um receptor como uma **guanilato ciclase** para catalisar a formação, no citoplasma, de uma molécula conhecida como **GMP cíclico (cGMP)**. Por sua vez, o cGMP funciona como um segundo mensageiro para ativar uma proteinoquinase denominada **proteinoquinase dependente de cGMP**. Essa quinase fosforila proteínas específicas que então medeiam a resposta da célula ao mensageiro original. Como descrito no Capítulo 7, os receptores que funcionam tanto como moléculas de ligação ao ligante como guanilato ciclases são expressos abundantemente na retina do olho, onde são importantes para o processamento das informações visuais

que entram. Essa via de transdução de sinal é utilizada por apenas um pequeno número de mensageiros. Também, em algumas células, as enzimas guanilato ciclases são encontradas no citoplasma. Nesses casos, o primeiro mensageiro – o gás óxido nítrico (NO) – difunde-se para o citosol da célula e combina-se com a guanilato ciclase para desencadear a formação do cGMP. O óxido nítrico é um gás lipossolúvel produzido a partir do aminoácido arginina pela ação de uma enzima denominada óxido nítrico sintase, que é encontrada em vários tipos celulares, incluindo as células que revestem o interior dos vasos sanguíneos. Quando liberado de tais células, o NO age localmente de modo parácrino para relaxar o músculo liso de alguns vasos sanguíneos, o que permite a dilatação do vaso sanguíneo ou sua maior abertura. Como você irá aprender no Capítulo 12, a capacidade de determinados vasos sanguíneos para dilatar é uma importante parte do controle homeostático da pressão arterial.

Sinalização pelos receptores que interagem com janus quinases citoplasmáticas. Lembre-se de que, na categoria descrita previamente, o receptor em si possui atividade enzimática intrínseca. Na próxima categoria de mecanismos de transdução de sinal para mensageiros hidrossolúveis (**Figura 5.5C**), a atividade enzimática – novamente, a atividade de tirosinoquinase – reside não no receptor, mas em uma família de quinases citoplasmáticas distintas, denominada **janus quinases** (**JAKs**), que estão associadas ao receptor. Nestes casos, o receptor e a janus quinase associada funcionam como uma unidade. A ligação de um primeiro mensageiro ao receptor causa uma alteração conformacional no receptor, que leva à ativação da janus quinase. Diferentes receptores associam-se a diferentes membros da família janus quinase e as distintas janus quinases fosforilam diferentes proteínas-alvo, muitas das quais agem como fatores de transcrição. O resultado dessas vias é a síntese de novas proteínas, que medeia a resposta celular ao primeiro mensageiro. Um exemplo significativo mediado primariamente via receptores ligados às janus quinases é aquele das citocinas – proteínas secretadas por células do sistema imune que apresentam uma função crítica nas defesas imunológicas (Capítulo 18).

Sinalização por receptores acoplados à proteína G. A quarta categoria de vias de sinalização por mensageiros hidrossolúveis é a maior, incluindo centenas de receptores distintos (**Figura 5.5D**). Um complexo proteico ligado ao receptor inativo está localizado na superfície citosólica da membrana plasmática, pertencendo à família de proteínas conhecidas como **proteínas G.** As proteínas G contêm três subunidades, denominadas subunidades alfa, beta e gama. A subunidade alfa pode ligar-se a GDP e GTP. As subunidades beta e gama auxiliam a ancoragem da subunidade alfa na membrana. A ligação de um primeiro mensageiro ao receptor altera a conformação do receptor. Esse receptor ativado aumenta a afinidade da subunidade alfa da proteína G para a GTP. Quando ligada à GTP, a subunidade alfa dissocia-se das subunidades beta e gama da proteína G trimérica. Essa dissociação permite a ligação da subunidade alfa ativada com ainda outra proteína da membrana plasmática, tanto um canal iônico como uma enzima. Esses canais iônicos e enzimas são proteínas efetoras que medeiam as próximas etapas na sequência de eventos que conduzem à resposta celular.

Em essência, então, uma proteína G serve como um interruptor para acoplar um receptor a um canal iônico ou a uma enzima na membrana plasmática. Consequentemente, esses receptores são conhecidos como **receptores acoplados à proteína G**. A proteína G pode promover a abertura do canal iônico, com uma modificação resultante nos sinais elétricos ou, no caso dos canais de Ca^{2+}, modificações na concentração de Ca^{2+} citosólico. Alternativamente, a proteína G pode ativar ou inibir a enzima da membrana com a qual interage. Tais enzimas, quando ativadas, causam a geração de segundos mensageiros no interior da célula.

Uma vez que a subunidade alfa da proteína G ativa sua proteína efetora, uma atividade GTPase inerente na subunidade alfa cliva a GTP em GDP e P_i. Esta clivagem torna a subunidade alfa inativa, permitindo-lhe recombinar-se com suas subunidades beta e gama.

Existem várias subfamílias de proteínas G na membrana plasmática, cada uma com diversos membros distintos e um único receptor pode estar associado a mais de um tipo de proteína G. Além disso, algumas proteínas G podem acoplar-se a mais de um tipo de proteína efetora da membrana plasmática. Desse modo, um receptor ativado pelo primeiro mensageiro, por meio de sua ligação à proteína G, pode colocar em ação uma variedade de proteínas de membrana plasmática, como os canais iônicos e as enzimas. Essas moléculas podem, por sua vez, induzir uma diversidade de eventos celulares.

Para ilustrar alguns desses principais pontos relativos às proteínas G, proteínas efetoras da membrana plasmática, segundos mensageiros e proteinoquinases, as próximas duas seções descrevem as duas enzimas proteicas efetoras mais comuns reguladas por proteínas G – a adenilato ciclase e a fosfolipase C. Além disso, também são descritas as porções subsequentes das vias de transdução de sinal nas quais elas são participantes.

Principais segundos mensageiros

AMP cíclico. Nesta via (**Figura 5.6**), a ativação do receptor pela ligação do primeiro mensageiro (p. ex., o hormônio epinefrina) permite que o receptor ative sua proteína G associada, neste exemplo conhecida como G_s (o subscrito *s* denota “estimulatória”). Isso faz com que a G_s ative sua proteína efetora, a enzima da membrana plasmática denominada **adenilil ciclase** (também conhecida como **adenilato ciclase**). A adenilil ciclase ativada, com seu local catalítico localizado na superfície citosólica da membrana plasmática, catalisa a conversão de ATP citosólico para monofosfato de 3’,5’-adenosina cíclico ou **AMP cíclico** (**cAMP**) (**Figura 5.7**). O AMP cíclico age então como um segundo mensageiro (ver Figura 5.6). Difunde-se pela célula para desencadear a sequência de eventos que levam à resposta final da célula para o primeiro mensageiro. A ação do cAMP acaba

quando é degradado para AMP, uma reação catalisada pela enzima **cAMP fosfodiesterase** (ver Figura 5.7). Esta enzima é também sujeita ao controle fisiológico. Portanto, a concentração celular de cAMP pode ser modificada tanto pela alteração da taxa de sua síntese mediada pelo mensageiro ou a taxa de sua degradação mediada pela fosfodiesterase. A cafeína e a teofilina, os ingredientes ativos do café e do chá, são estimulantes amplamente consumidos que funcionam parcialmente pela inibição da atividade de cAMP fosfodiesterase, portanto, prolongando as ações do cAMP dentro das células. Em muitas células, como as do coração, uma concentração aumentada de cAMP desencadeia aumento na função (p. ex., aumento da frequência cardíaca).

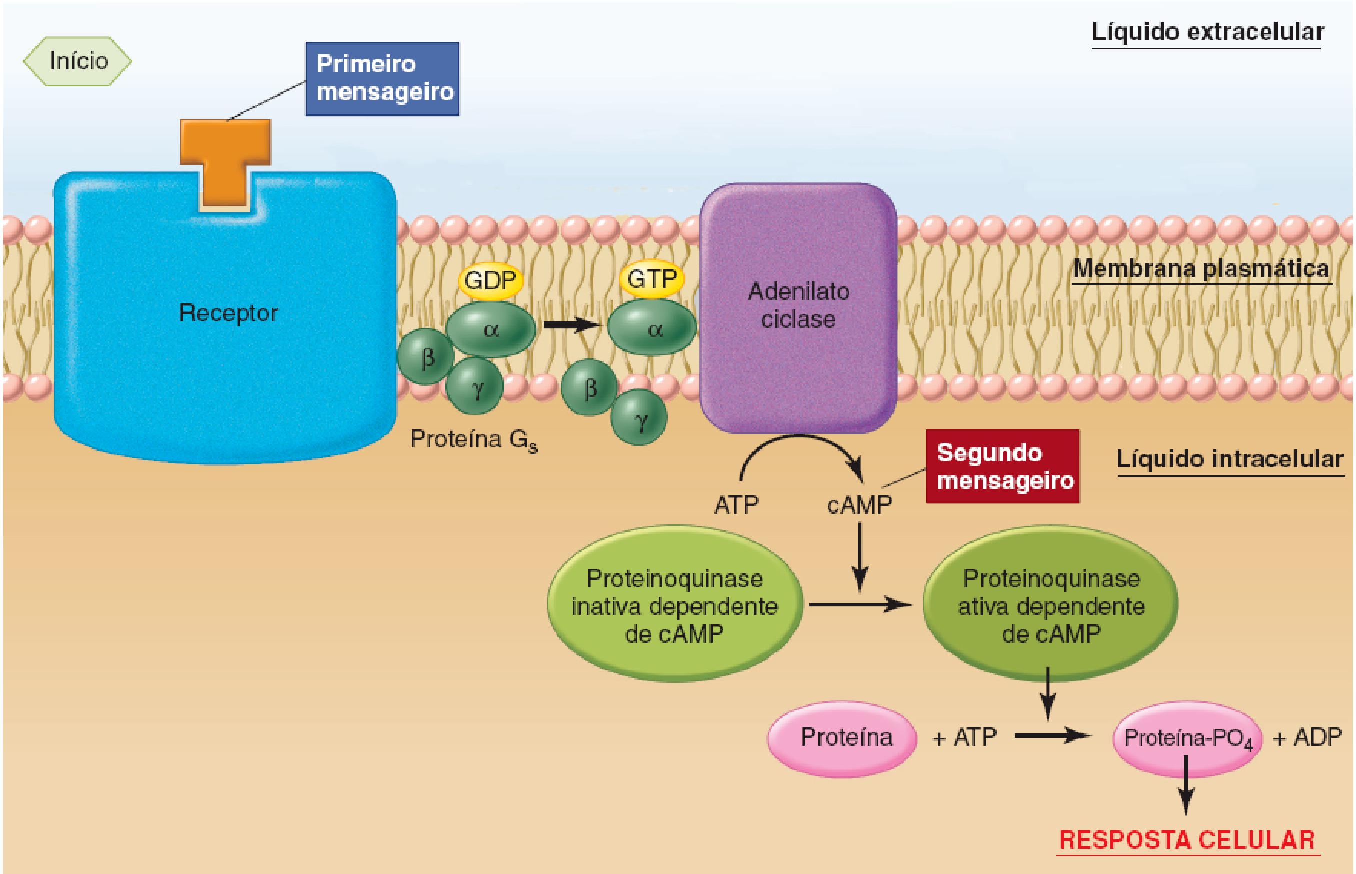


Figura 5.6 Sistema do segundo mensageiro AMP cíclico. Não é ilustrada na figura a existência de outra proteína regulatória, G_i, com a qual alguns receptores podem reagir, causando a inibição da adenilato ciclase.

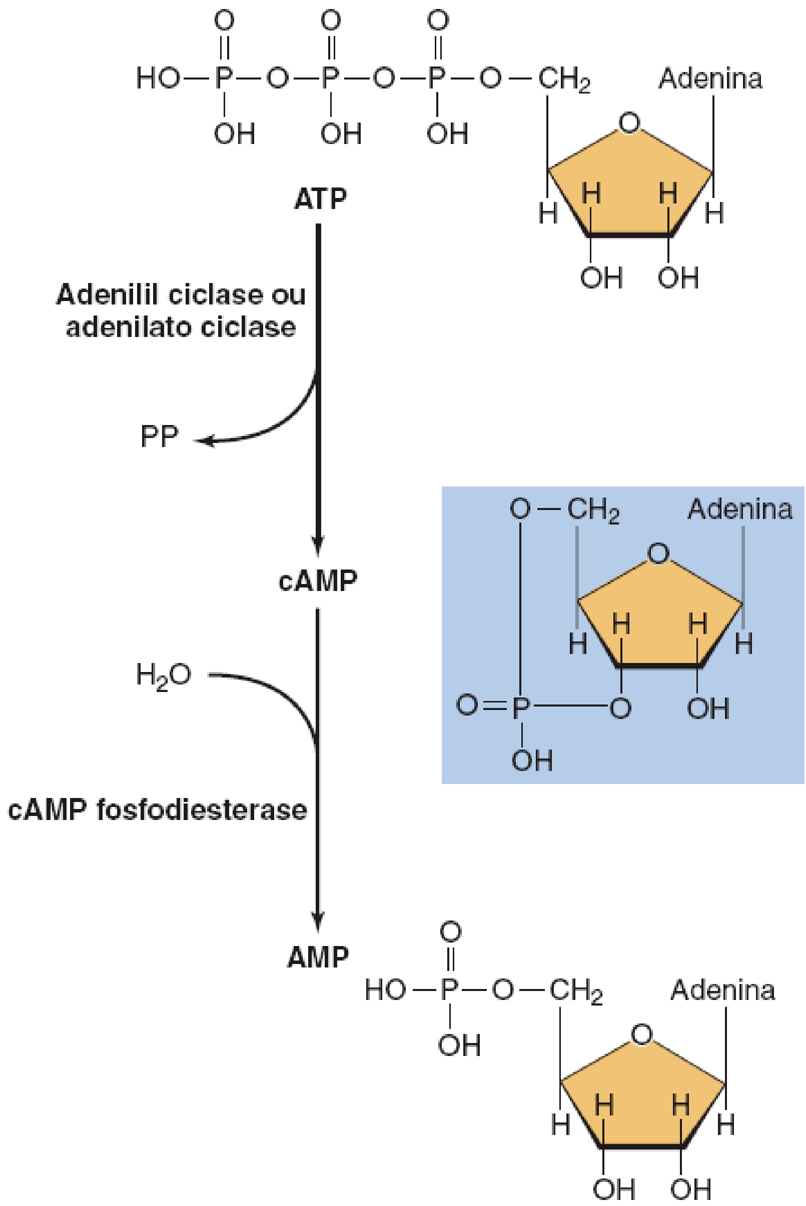


Figura 5.7 Formação e degradação do cAMP. O ATP é convertido a cAMP pela ação da enzima da membrana plasmática adenilil ciclase. O cAMP é inativado pela enzima citosólica cAMP fosfodiesterase, que converte o cAMP na forma não cíclica de AMP.

O que o cAMP faz realmente no interior da célula? Liga-se e ativa uma enzima conhecida como **proteinoquinase dependente de cAMP**, também denominada proteinoquinase A (ver Figura 5.6). Lembre-se de que as proteinoquinases fosforilam outras proteínas – frequentemente enzimas – por transferir um grupo fosfato a elas. As alterações na atividade das proteínas fosforiladas pela proteinoquinase dependente de cAMP promovem uma resposta celular (secreção, contração e assim por diante). Novamente, lembre-se de que cada uma das várias proteinoquinases que participam nas múltiplas vias de transdução de sinal descritas neste capítulo tem seus próprios substratos específicos.

Dessa forma, em essência, a ativação da adenilato ciclase pela proteína G_s inicia uma "cascata de amplificação" de eventos que converte proteínas em sequência das formas inativa para ativa. A **Figura 5.8** ilustra o benefício de tal cascata. Enquanto é ativa, uma única molécula enzimática é capaz de transformar-se em produto, não uma, mas muitas moléculas de substrato, digamos 100. Portanto, uma molécula ativa de adenilato ciclase pode catalisar a geração de 100 moléculas de cAMP (e portanto, 100 moléculas de proteinoquinase A dependente de cAMP ativada). Em cada uma das duas etapas subsequentes de ativação enzimática em nosso exemplo, outra amplificação de 100 vezes ocorre. Desse modo, o resultado final é que uma única molécula do primeiro mensageiro poderia, neste exemplo, causar a geração de 1 milhão de moléculas do produto. Isso ajuda a explicar como os hormônios e outros mensageiros podem ser efetivos em concentrações extracelulares extremamente baixas. Para dar um exemplo real, uma molécula de hormônio epinefrina pode fazer com que o fígado gere e libere 10^8 moléculas de glicose.

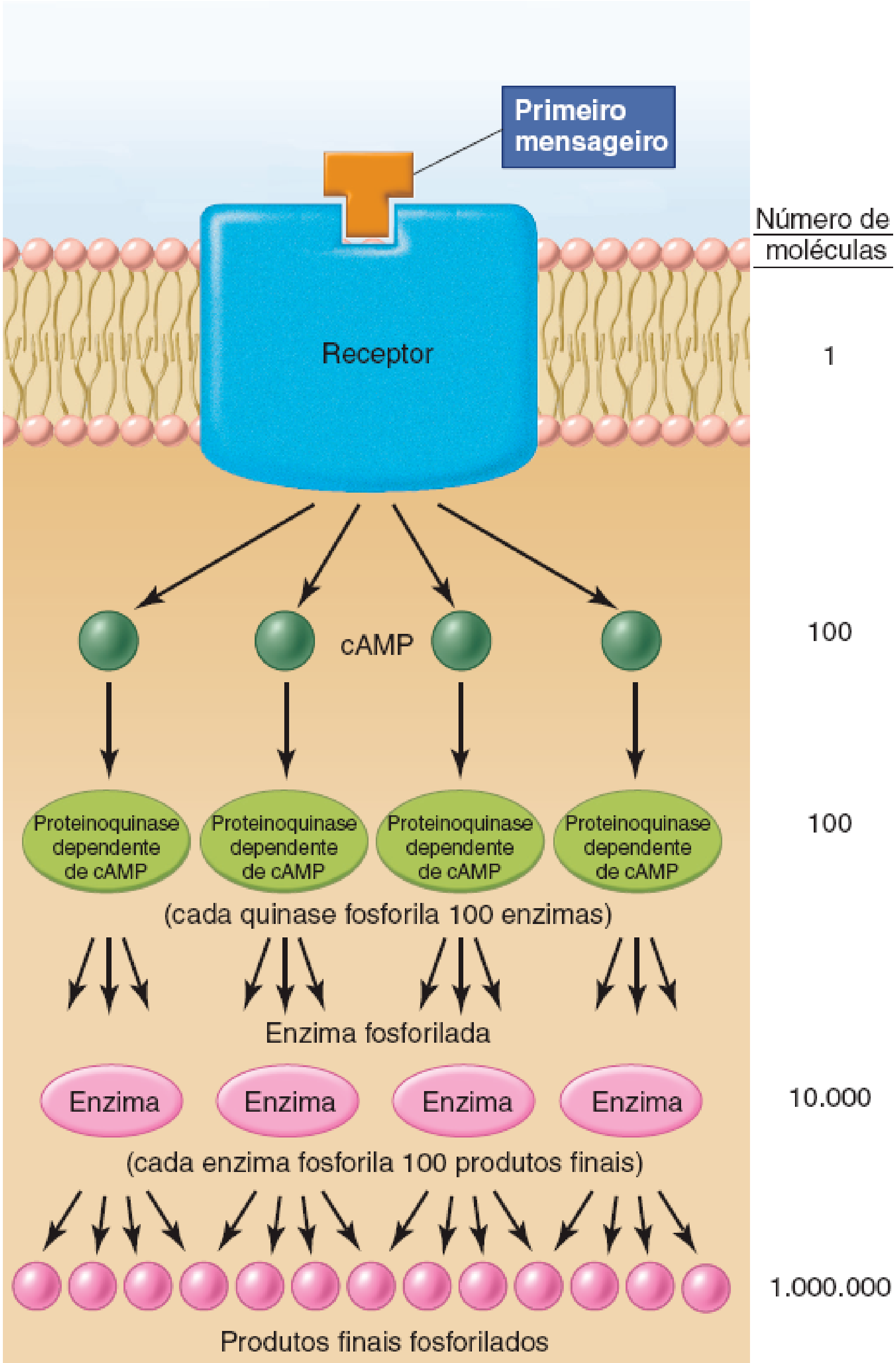


Figura 5.8 Exemplo de amplificação de sinal. Neste exemplo, uma única molécula de um primeiro mensageiro resulta em 1 milhão de produtos finais. Outras vias do segundo mensageiro apresentam processos de amplificação semelhantes. As etapas entre a ativação do receptor e a geração do cAMP são omitidas para simplicidade.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Quais são as vantagens de ter uma enzima (como a adenilato ciclase) envolvida na resposta inicial para a ativação do receptor por um primeiro mensageiro?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além disso, a proteinoquinase dependente de cAMP cíclico ativada pode difundir-se para o núcleo da célula, onde ela pode fosforilar uma proteína que, então, liga-se a regiões regulatórias específicas de determinados genes. Tais genes são ditos como sendo cAMP-responsivos. Portanto, os efeitos do cAMP podem ser rápidos e independentes de alterações na atividade do gene, como no exemplo da produção de epinefrina e glicose, ou mais lentos e dependentes da formação de novos produtos gênicos.

Como a ativação pelo cAMP de uma única molécula, a proteinoquinase dependente de cAMP, pode ser comum para a grande variedade de sequências bioquímicas e respostas celulares iniciadas pelos primeiros mensageiros geradores de cAMP? A resposta é que a proteinoquinase dependente de cAMP pode fosforilar um grande número de diferentes proteínas (**Figura 5.9**). Desta maneira, a proteinoquinase dependente de cAMP, quando ativada, pode exercer múltiplas ações no interior de uma única célula e diferentes ações em células distintas. Por exemplo, a epinefrina age pela via do cAMP em adipócitos para estimular a degradação

de triglicerídios, um processo que é mediado por uma enzima fosforilada específica que se expressa principalmente em adipócitos. No fígado, a epinefrina age via cAMP para estimular tanto a glicogenólise quanto a gliconeogênese, processos que são mediados por enzimas fosforiladas que diferem daquelas expressas em adipócitos.

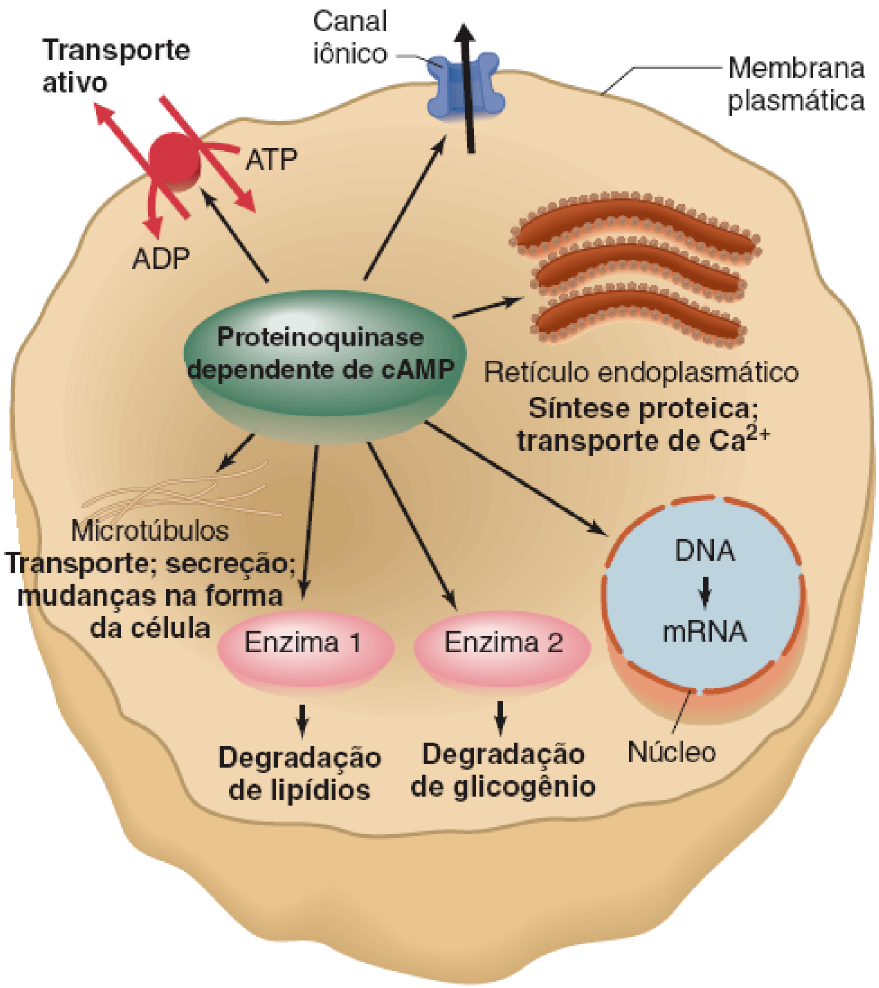


Figura 5.9 A variedade de respostas celulares induzida pelo cAMP é ocasionada principalmente pelo fato de que a proteinoquinase dependente de cAMP, quando ativada, pode fosforilar muitas proteínas diferentes, ativando-as ou inibindo-as. Nesta figura, a proteinoquinase é mostrada fosforilando sete diferentes proteínas – uma proteína microtubular, uma ATPase, um canal iônico, uma proteína no retículo endoplasmático, uma proteína envolvida no estímulo da transcrição de um gene para o mRNA e duas enzimas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Uma determinada proteinoquinase, tal como a proteinoquinase dependente de cAMP, fosforila as mesmas proteínas em todas as células nas quais a quinase está presente?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Enquanto a fosforilação mediada pela proteinoquinase dependente de cAMP ativa algumas enzimas, ela inibe outras. Por exemplo, a enzima que catalisa a etapa limitante na taxa de síntese de glicogênio é inibida pela fosforilação. Isso explica como a epinefrina inibe a síntese de glicogênio, ao mesmo tempo que estimula a degradação de glicogênio pela ativação da enzima que catalisa a última resposta.

Não mencionado até agora é o fato de que os receptores para alguns primeiros mensageiros, sob ativação pelos seus mensageiros, *inibem* a adenilato ciclase. Essa inibição resulta em menos, em vez de mais, geração de cAMP. Isso ocorre porque esses receptores estão associados a uma proteína G diferente conhecida como G_i (o subscrito *i* denota "inibitório"). A ativação de G_i causa a inibição da adenilato ciclase. O resultado é a redução da concentração de cAMP na célula e, dessa forma, a redução da fosforilação de proteínas-chave no interior da célula. Muitas células expressam tanto as proteínas G estimulatórias quanto inibitórias em suas membranas, fornecendo um meio de regular rigidamente as concentrações intracelulares de cAMP. Essa característica celular comum ilustra o princípio geral da fisiologia de que a maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas regulatórios, frequentemente funcionando em oposição. Fornece o ajuste fino das respostas celulares e, em alguns casos, a capacidade para se sobrepor a uma resposta.

Finalmente, como indicado na Figura 5.9, a proteinoquinase dependente de cAMP pode fosforilar determinados canais iônicos da membrana plasmática, assim causando a sua abertura ou, em alguns casos, o seu fechamento. Como temos observado, a sequência de eventos que leva à ativação da proteinoquinase dependente de cAMP prossegue por meio da proteína G, assim, deve ser evidente que a abertura de tais canais seja indiretamente dependente daquela proteína G. Isso é diferente da ação direta de uma proteína G em um canal iônico, mencionado anteriormente. Para generalizar, a regulação indireta de canais iônicos pela proteína G utiliza uma via de segundo mensageiro para abertura ou fechamento do canal. O **Quadro 5.2** resume as três maneiras pelas quais a ativação do receptor por um primeiro mensageiro leva a abertura ou fechamento dos canais iônicos, causando alteração no potencial de membrana.

Fosfolipase C, diacilglicerol e inositol trifosfato. Neste sistema, uma proteína G denominada G_q é ativada por um receptor ligado a um primeiro mensageiro. A G_q ativada então ativa uma enzima efetora, localizada na membrana plasmática, denominada **fosfolipase C**. Essa enzima catalisa a degradação de um fosfolipídio da membrana plasmática, conhecido como fosfatidilinositol bifosfato, abreviado como PIP_2, para **diacilglicerol** (**DAG**) e **inositol trifosfato** (**IP_3**) (**Figura 5.10**). Tanto o DAG quanto o IP_3 funcionam como segundos mensageiros, mas de maneiras muito diferentes.

Quadro 5.2	Resumo dos mecanismos pelos quais a ativação do receptor influencia os canais iônicos.
O canal iônico é parte do receptor	
Uma proteína G diretamente acopla-se ao canal iônico	
Uma proteína G regula a abertura do canal iônico indiretamente pela produção de um segundo mensageiro, tal como o cAMP	

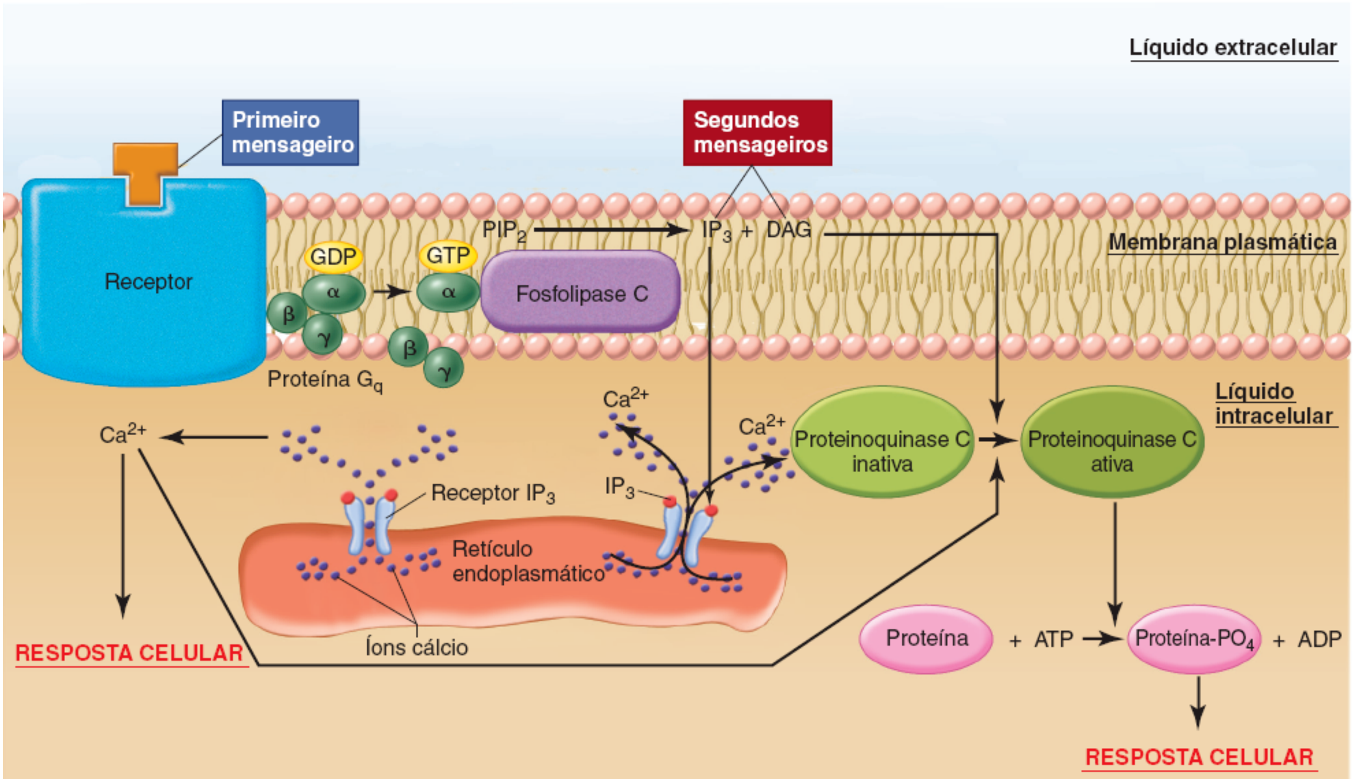


Figura 5.10 Mecanismo pelo qual um receptor ativado estimula a degradação de PIP_2 mediada enzimaticamente para produzir IP_3 e DAG. O IP_3 então liga-se a um receptor no retículo endoplasmático. Esse receptor é um canal iônico ativado por ligante que, quando aberto, permite a liberação de Ca^{2+}, do retículo endoplasmático para o citosol. Juntamente com o DAG, o Ca^{2+} ativa a proteinoquinase C.

O DAG ativa os membros de uma família de proteinoquinases relacionadas, conhecidas coletivamente como **proteinoquinase C**, que, de uma forma similar à proteinoquinase dependente de cAMP, então fosforila um grande número de outras proteínas, levando à resposta celular.

O IP_3, diferentemente do DAG, não exerce sua função de segundo mensageiro pela ativação direta de uma proteinoquinase. Em vez disso, o IP_3 citosólico liga-se a receptores localizados no retículo endoplasmático. Esses receptores são canais de Ca^{2+} ativados por ligante que se abrem quando ligados ao IP_3. Como a concentração de Ca^{2+} é muito maior no retículo endoplasmático do que no citosol, o Ca^{2+} difunde-se para fora dessa organela para o citosol, aumentando significativamente a concentração de Ca^{2+} citosólico. Essa concentração elevada de Ca^{2+} continua a sequência de eventos que leva à resposta celular ao primeiro mensageiro. Nós abordaremos esse tópico em mais detalhes adiante. No entanto, é válido mencionar que uma das ações do Ca^{2+} é auxiliar na ativação de algumas formas de proteinoquinase C (que é como essa quinase recebeu o seu nome – *C* para "cálcio").

Ca^{2+}. O íon cálcio funciona como um segundo mensageiro em uma grande variedade de respostas celulares aos estímulos, tanto químicos quanto elétricos. A fisiologia do Ca^{2+} como um segundo mensageiro requer uma análise de duas questões amplas: (1) como os estímulos causam o aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico? (2) Como a concentração aumentada de Ca^{2+} induz as respostas celulares?

Por meio de sistemas de transporte ativos na membrana plasmática e membranas de determinadas organelas celulares, o Ca^{2+} é mantido em uma concentração extremamente baixa no citosol. Consequentemente, existe sempre um gradiente eletroquímico elevado favorecendo a difusão de Ca^{2+} para o citosol por meio dos canais de Ca^{2+} encontrados tanto na membrana plasmática quanto, como mencionado anteriormente, no retículo endoplasmático. Um estímulo para a célula pode alterar esse estado estacionário por influenciar os sistemas de transporte ativo e/ou os canais iônicos, resultando em uma alteração na concentração de Ca^{2+} citosólico. As vias mais comuns pelas quais a ativação do receptor por um primeiro mensageiro aumenta a concentração citosólica de Ca^{2+} foram apresentadas em parte neste capítulo e estão resumidas na parte superior do **Quadro 5.3**.

Agora nos voltaremos para a questão de como a concentração aumentada de Ca^{2+} citosólico induz as respostas celulares (ver a parte inferior do Quadro 5.3). O denominador comum das ações do Ca^{2+} é sua capacidade para ligar-se a várias proteínas citosólicas, alterando sua conformação e, assim, ativando a sua função. Uma das mais importantes é uma proteína encontrada em todas as células, conhecida como **calmodulina** (**Figura 5.11**). Ao ligar-se com o Ca^{2+}, a calmodulina muda de forma e isso permite que o Ca^{2+}-calmodulina promova a ativação ou inibição de uma grande variedade de enzimas e outras proteínas, muitas delas proteinoquinases. A ativação ou inibição dessas **proteinoquinases dependentes de calmodulina** leva, por intermédio da fosforilação, a ativação ou inibição de proteínas envolvidas nas respostas finais da célula ao primeiro mensageiro.

A calmodulina não é, porém, a única proteína intracelular influenciada pela ligação ao Ca^{2+}. Por exemplo, você aprenderá no Capítulo 9 como o Ca^{2+} liga-se a uma proteína denominada troponina em determinados tipos de músculo para iniciar a contração.

Quadro 5.3 — **Ca^{2+} como um segundo mensageiro.**

Mecanismos comuns pelos quais a estimulação de uma célula leva a aumento da concentração citosólica de Ca^{2+}

I. Ativação do receptor
   A. Canais de Ca^{2+} da membrana plasmática abrem em resposta a um primeiro mensageiro; o próprio receptor pode conter o canal ou o receptor pode ativar uma proteína G que abre o canal por meio de um segundo mensageiro
   B. O Ca^{2+} é liberado do retículo endoplasmático; isso é tipicamente mediado pelo IP^3
   C. O transporte ativo de Ca^{2+} para fora da célula é inibido por um segundo mensageiro

II. Abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem

Principais mecanismos pelos quais um aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} induz as respostas celulares

I. Ca^{2+} liga-se à calmodulina. Na ligação ao Ca^{2+}, a calmodulina altera a forma e torna-se ativada, permitindo a ativação ou inibição de uma grande variedade de enzimas e outras proteínas. Muitas dessas enzimas são proteinoquinases

II. O Ca^{2+} combina-se com proteínas ligadoras de Ca^{2+} sem ser a calmodulina, alterando suas funções

Finalmente, para propósitos de referência, o **Quadro 5.4** resume a produção e as funções dos principais segundos mensageiros descritos neste capítulo.

Quadro 5.4 — **Quadro referência de segundos mensageiros importantes.**

Substância	Fonte	Efeitos
Ca^{2+}	Entra na célula por intermédio de canais iônicos na membrana plasmática ou é liberado para o citosol a partir do retículo endoplasmático	Ativa a proteinoquinase C, calmodulina e outras proteínas ligadoras de Ca^{2+}, Ca^{2+}-calmodulina ativa as proteinoquinases dependentes de calmodulina
AMP cíclico (cAMP)	Uma proteína G ativa a adenilato ciclase na membrana plasmática, que catalisa a formação de cAMP a partir do ATP	Ativa a proteinoquinase dependente de cAMP (proteinoquinase A)
GMP cíclico (cGMP)	Gerado a partir do trifosfato de guanosina em uma reação catalisada por um receptor da membrana plasmática com atividade de guanilato ciclase	Ativa a proteinoquinase dependente de cGMP (proteinoquinase G)
Diacilglicerol (DAG)	Uma proteína G ativa a fosfolipase C da membrana plasmática, que catalisa a geração de DAG e IP3 a partir do fosfatidilinositol	Ativa a proteinoquinase C

	bifosfato da membrana plasmática (PIP2)	
Inositol trifosfato (IP3)	Ver DAG acima	Libera Ca^{2+} do retículo endoplasmático para o citosol

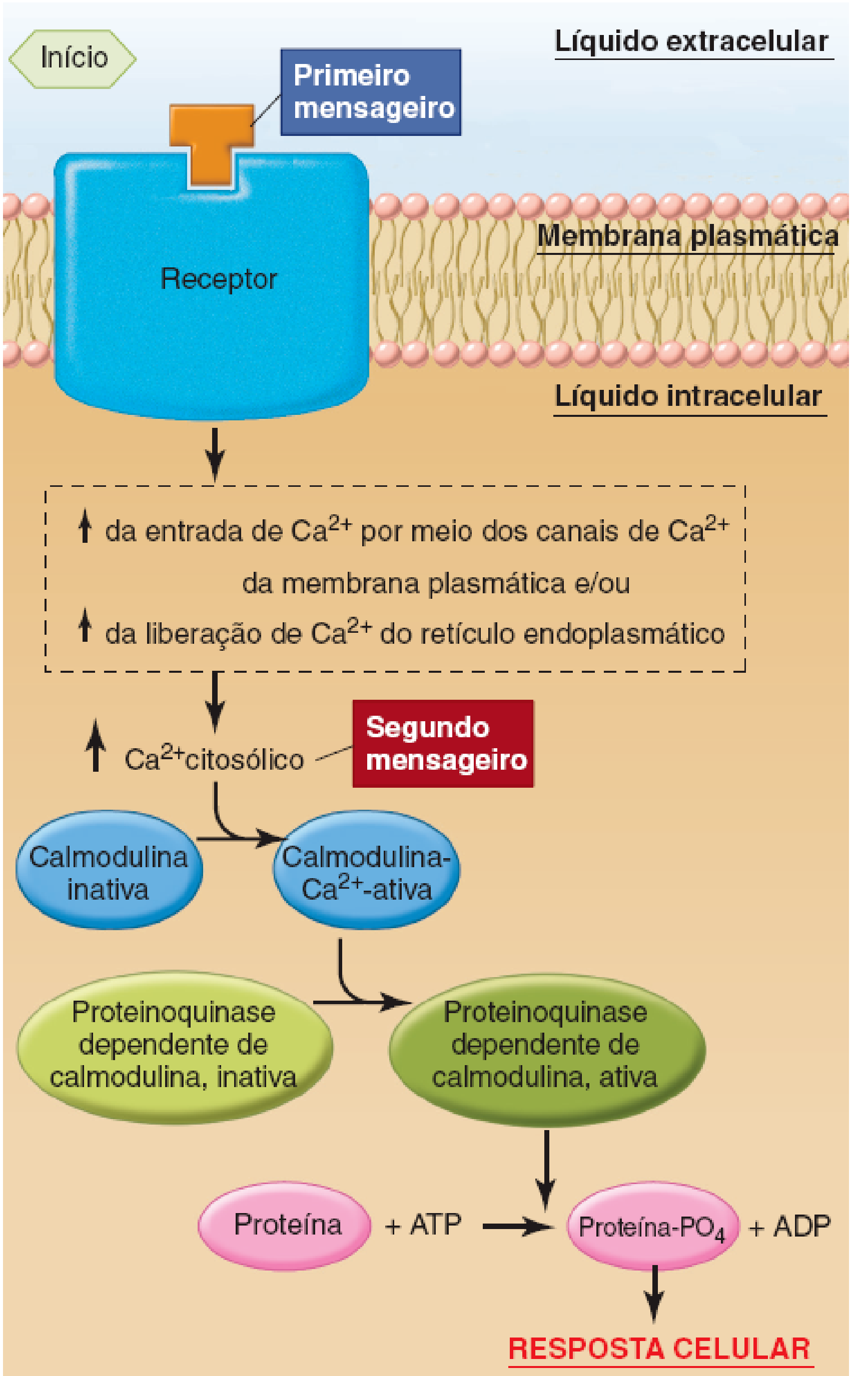


Figura 5.11 Ca^{2+}, calmodulina e o sistema proteinoquinase dependente de calmodulina. (Existem múltiplas proteinoquinases dependentes de calmodulina.) O Quadro 5.3 resume os mecanismos para o aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico.

Outros mensageiros

Em alguns lugares neste texto, você aprenderá sobre mensageiros que não são tão prontamente classificados como aqueles já descritos. Entre estes estão os eicosanoides. Os **eicosanoides** são uma família de moléculas produzidas a partir do ácido graxo poli-insaturado denominado ácido araquidônico, que está presente nos fosfolipídios da membrana plasmática. Os eicosanoides incluem os **endoperóxidos cíclicos**, as **prostaglandinas**, os **tromboxanos** e os **leucotrienos** (Figura 5.12). São gerados em muitos tipos de células em resposta a diferentes tipos de sinais extracelulares; estes incluem vários fatores de crescimento, moléculas do sistema imune e mesmo outros eicosanoides. Portanto, os eicosanoides podem agir como mensageiros extracelulares e intracelulares, dependendo do tipo celular.

A síntese de eicosanoides começa quando um estímulo apropriado – hormônio, neurotransmissor, substância parácrina, fármaco ou agente tóxico – liga-se ao seu receptor e ativa a **fosfolipase A_2**, uma enzima localizada na membrana plasmática da célula estimulada. Como mostrado na Figura 5.12, essa enzima cliva o ácido araquidônico proveniente de fosfolipídios da membrana e o ácido araquidônico em seguida pode ser metabolizado por duas vias. Uma via é iniciada por uma enzima

denominada **ciclo-oxigenase** (**COX**) e leva, finalmente, à formação de endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas e tromboxanos. A outra via é iniciada pela enzima **lipo-oxigenase** e leva à formação dos leucotrienos. Dentro de ambas as vias, a síntese de vários eicosanoides específicos é mediada enzimaticamente. Portanto, além da fosfolipase A_2, as enzimas da via dos eicosanoides expressas em uma determinada célula determinam quais eicosanoides são sintetizados pela célula em resposta ao estímulo.

Cada uma das principais subdivisões do grupo de eicosanoides contém mais do que um membro, como indicado pelo uso do plural ao referir-se a elas (*prostaglandinas*, por exemplo). Com base nas diferenças estruturais, as diferentes moléculas dentro de cada subdivisão são designadas por uma letra – por exemplo, PGA e PGE para prostaglandinas dos tipos A e E, que então podem ainda ser subdivididas – por exemplo, PGE_2.

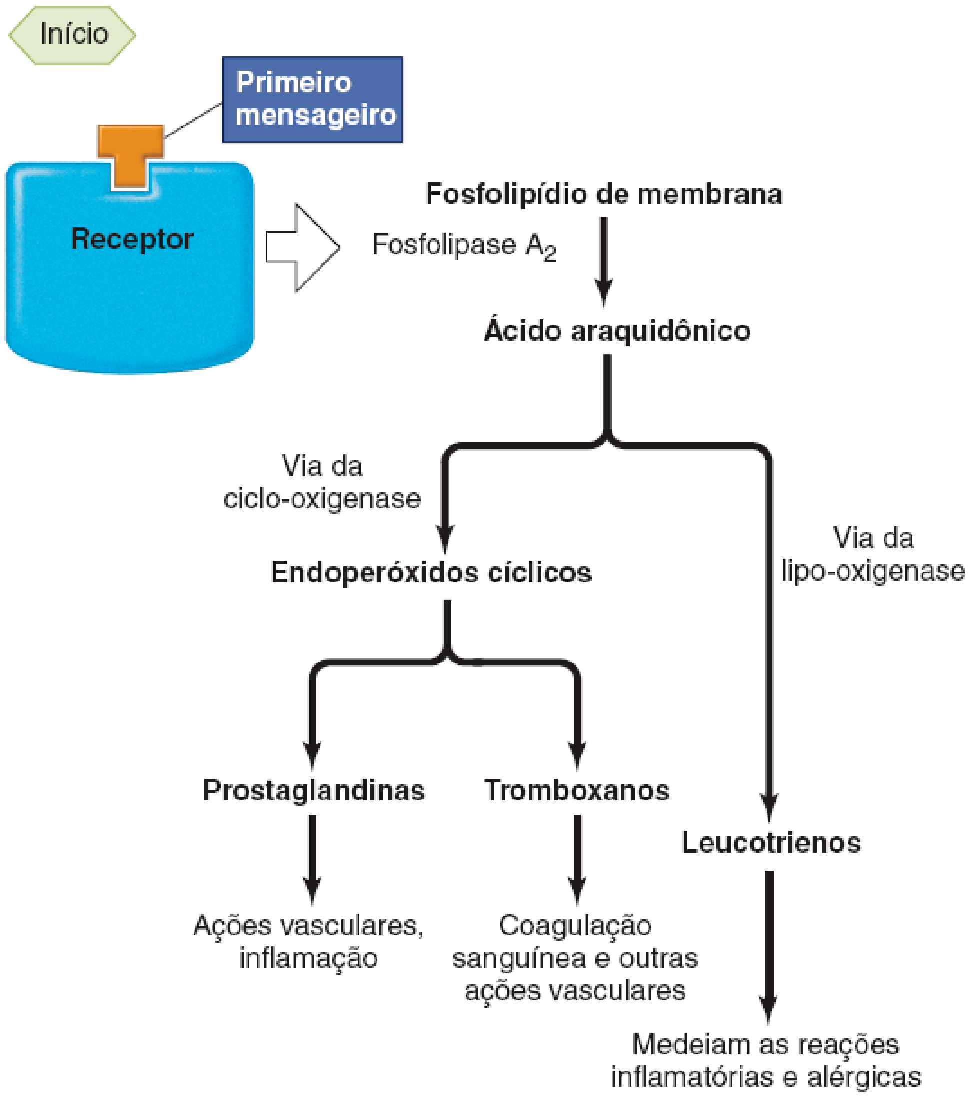


Figura 5.12 Vias para síntese de eicosanoides e algumas de suas principais funções. A fosfolipase A_2 é a enzima em comum à formação de todos os eicosanoides; é o local de ação dos estímulos. Os esteroides anti-inflamatórios inibem a fosfolipase A_2. A etapa mediada pela ciclo-oxigenase é inibida pelo ácido acetilsalicílico (aspirina) e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Também existem fármacos disponíveis que inibem a enzima lipo-oxigenase, assim bloqueando a formação de leucotrienos. Esses fármacos são úteis no controle da asma, na qual os leucotrienos em excesso são responsáveis pelos componentes alérgicos e inflamatórios da doença.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Com base nas vias mostradas nesta figura, por que as pessoas são aconselhadas a evitar o uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs antes de um procedimento cirúrgico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Uma vez sintetizados em resposta a um estímulo, os eicosanoides podem, em alguns casos, agir como mensageiros intracelulares, porém mais frequentemente são liberados imediatamente e agem localmente. Por esse motivo, os eicosanoides geralmente são categorizados como substâncias parácrinas e autócrinas. Após agirem, são rapidamente metabolizados por enzimas locais em formas inativas. Os eicosanoides exercem uma grande gama de efeitos, particularmente nos vasos sanguíneos e na inflamação. Muitos destes serão descritos nos capítulos seguintes.

Alguns fármacos influenciam a via dos eicosanoides e estão entre os mais comumente utilizados no mundo de hoje. O ***ácido acetilsalicílico (AAS)***, por exemplo, inibe a enzima ciclo-oxigenase (COX) e, assim, bloqueia a síntese de endoperóxidos, prostaglandinas e tromboxanos. O ácido acetilsalicílico e outros fármacos que também bloqueiam a ciclo-oxigenase são coletivamente denominados ***anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)***. Seus usos principais são para reduzir a dor, febre e inflamação. O termo *não esteroide* distingue-os dos glicocorticoides sintéticos (análogos de hormônios esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais) que são utilizados em grandes doses como fármacos anti-inflamatórios; esses esteroides inibem a fosfolipase A_2 e, portanto, bloqueiam a produção de todos os eicosanoides.

Interrupção da atividade nas vias de transdução do sinal

Uma vez iniciadas, as vias de transdução do sinal são eventualmente desligadas, prevenindo a superestimulação crônica de uma célula, que pode ser prejudicial. O evento-chave geralmente é a interrupção da ativação do receptor. As respostas aos mensageiros são eventos transitórios, que persistem apenas brevemente e perdem intensidade quando o receptor já não está mais ligado ao primeiro mensageiro. Uma via principal que interrompe a ativação do receptor ocorre por uma diminuição na concentração de moléculas do primeiro mensageiro na região do receptor. Isso pode ocorrer quando as enzimas nas proximidades metabolizam o primeiro mensageiro, quando o primeiro mensageiro é incorporado por células adjacentes ou quando simplesmente ocorre sua difusão.

Além disso, os receptores podem ser inativados em pelo menos outras três maneiras: (1) Os receptores tornam-se quimicamente alterados (geralmente por fosforilação), que pode diminuir sua afinidade pelo primeiro mensageiro e, assim, o mensageiro é liberado; (2) a fosforilação do receptor pode prevenir a ligação adicional da proteína G ao receptor; e (3) os receptores da membrana plasmática podem ser removidos quando a combinação do primeiro mensageiro com o receptor é levada para o interior da célula por endocitose. Os processos descritos aqui são fisiologicamente controlados. Por exemplo, em muitos casos a fosforilação inibitória de um receptor é mediada por uma proteinoquinase que foi inicialmente ativada em resposta ao primeiro mensageiro. Esse tipo de inativação do receptor constitui *feedback* negativo.

Isso conclui nossa descrição dos princípios básicos das vias de transdução do sinal. É essencial reconhecer que as vias não existem isoladamente, mas podem ser ativadas simultaneamente em uma única célula, experimentando complexas interações. Isso é possível, pois um único primeiro mensageiro pode desencadear alterações na atividade de mais do que uma via e, muito mais importante, porque muitos primeiros mensageiros diferentes podem, simultaneamente, influenciar uma célula. Além disso, uma grande atividade de *cross-talk* (comunicações cruzadas) pode ocorrer em um ou mais níveis entre as diversas vias de transdução de sinal. Por exemplo, moléculas ativas geradas na via do cAMP podem alterar a atividade de receptores e moléculas de sinalização geradas por outras vias.

RESUMO

Receptores

I. Os receptores para os mensageiros químicos são proteínas ou glicoproteínas localizadas ou no interior da célula ou, muito mais comumente, na membrana plasmática. A ligação de um mensageiro por um receptor manifesta especificidade, saturação e competição.
II. Os receptores estão sujeitos à regulação fisiológica pelos seus próprios mensageiros. Isso inclui a suprarregulação e a infrarregulação.
III. Diferentes tipos celulares expressam tipos distintos de receptores; mesmo uma única célula pode expressar múltiplos tipos de receptores.

Vias de transdução do sinal

I. A ligação de um mensageiro químico ativa um receptor, que inicia uma ou mais vias de transdução do sinal, levando à resposta celular.
II. Os mensageiros lipossolúveis ligam-se a receptores dentro da célula-alvo. O receptor ativado age no núcleo como um fator de transcrição para alterar a taxa de transcrição de genes específicos, resultando em uma alteração na concentração ou secreção de proteínas codificadas pelos genes.
III. Os mensageiros hidrossolúveis ligam-se a receptores na membrana plasmática. As vias induzidas pela ativação do receptor envolvem com frequência segundos mensageiros e proteinoquinases.
   a. O receptor pode ser um canal iônico ativado por ligante. O canal se abre, resultando em um sinal elétrico na membrana e, quando os canais de Ca^{2+} estão envolvidos, ocorre um aumento na concentração de Ca^{2+} citosólico.
   b. O receptor em si pode ser uma enzima. Com uma exceção, a atividade enzimática é de uma proteinoquinase, geralmente uma tirosinoquinase. A exceção é o receptor que funciona como uma guanilato ciclase para gerar GMP cíclico.
   c. O receptor pode ativar uma janus quinase citosólica associada a ele.
   d. O receptor pode interagir com uma proteína G na membrana plasmática, que por sua vez, interage com proteínas efetoras na membrana plasmática – canais iônicos ou enzimas.

IV. A enzima efetora da membrana, a adenilato ciclase, catalisa a conversão de ATP citosólico para AMP cíclico. O AMP cíclico age como um segundo mensageiro para ativar a proteinoquinase intracelular dependente de cAMP, que fosforila proteínas que medeiam a resposta final da célula ao primeiro mensageiro.

V. A enzima fosfolipase C da membrana plasmática catalisa a formação de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). O DAG ativa a proteinoquinase C e o IP_3 age como um segundo mensageiro para liberar Ca^{2+} do retículo endoplasmático.

VI. O íon cálcio é um dos segundos mensageiros mais difundidos.

  a. Um receptor ativado pode aumentar a concentração de Ca^{2+} citosólico ao promover a abertura de canais de Ca^{2+} na membrana plasmática e/ou retículo endoplasmático.

  b. O Ca^{2+} liga-se a uma das várias proteínas intracelulares, mais frequentemente a calmodulina. A calmodulina ativada pelo cálcio ativa ou inibe muitas proteínas, incluindo proteinoquinases dependentes de calmodulina.

VII. As vias de transdução de sinal desencadeadas por receptores da membrana plasmática podem influenciar a expressão genética pela ativação de fatores de transcrição.

VIII. Os eicosanoides são derivados do ácido araquidônico, que é liberado de fosfolipídios na membrana plasmática. Exercem amplos efeitos intracelulares e extracelulares na atividade celular.

IX. A cessação da atividade do receptor ocorre quando a concentração da molécula do primeiro mensageiro diminui ou quando o receptor é quimicamente alterado ou internalizado, no caso de receptores da membrana plasmática.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Qual é a natureza química dos receptores? Onde estão localizados?
2. Explique por que diferentes tipos de células respondem de modo distinto ao mesmo mensageiro químico.
3. Descreva a base da infrarregulação e da suprarregulação e como esses processos estão relacionados à homeostasia.
4. Qual é a primeira etapa na ação de um mensageiro em uma célula?
5. Descreva a via de transdução de sinal que os mensageiros lipossolúveis utilizam.
6. Classifique os receptores de membrana plasmática de acordo com as vias de transdução de sinal que eles iniciam.
7. Qual é o resultado da abertura de um canal iônico de membrana?
8. Compare os receptores que apresentam atividade enzimática intrínseca com aqueles associados às janus quinases citoplasmáticas.
9. Descreva a função das proteínas G de membrana plasmática.
10. Desenhe um diagrama descrevendo o sistema adenilato ciclase-cAMP.
11. Desenhe um diagrama ilustrando o sistema fosfolipase C/DAG/IP_3.
12. Como o sistema Ca^{2+}-calmodulina funciona?

TERMOS-CHAVE

5.1 Receptores

Afinidade
Agonistas
Antagonista
Competição
Especificidade
Infrarregulação
Internalização
Receptores
Saturação
Suprarregulação
Transdução de sinal

5.2 Vias de transdução do sinal

Adenilato ciclase ou adenilil ciclase
AMP cíclico (cAMP)
Ativação do receptor
Calmodulina
cAMP fosfodiesterase
Ciclo-oxigenase (COX)
Diacilglicerol (DAG)
Eicosanoides
Endoperóxidos cíclicos
Fosfolipase A_2

Fosfolipase C
GMP cíclico (cGMP)
Guanilato ciclase
Inositol trifosfato (IP_3)
Janus quinases (JAKs)
Leucotrienos
Lipo-oxigenase
Primeiros mensageiros
Prostaglandinas
Proteínas G
Proteinoquinase
Proteinoquinase C
Proteinoquinases dependentes de calmodulina
Proteinoquinase dependente de cAMP
Proteinoquinase dependente de cGMP
Receptores acoplados à proteína G
Receptores nucleares
Receptores tirosinoquinases
Segundos mensageiros
Tromboxanos
Vias de transdução do sinal

TERMOS CLÍNICOS

5.1 Receptores

Anti-histamínicos
Bloqueador do receptor beta-adrenérgico
Fenilefrina
Oximetazolina

5.2 Vias de transdução do sinal

Ácido acetilsalicílico (AAS)
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

CAPÍTULO 5

Estudo de caso clínico

Uma criança com ganho ponderal inexplicado e desequilíbrio do cálcio



Uma menina de 3 anos de idade foi examinada por seu pediatra para determinar a causa de ganho ponderal recente. Sua altura era normal (95 cm), mas ela pesava 16,5 kg, que é o 92º percentil para a idade dela. A mãe da menina – que era muito baixa e tinha sobrepeso – afirmou que às vezes a criança parecia apática e nunca se mostrava muito ativa. Ela também era propensa a câibras musculares e queixava-se para a mãe dela que sentia algo estranho nos dedos das mãos e dos pés que o pediatra foi capaz de interpretar como sensação de formigamento. A menina tinha um bom apetite, mas não parecia incomum ou extremo. O médico suspeitou que a criança apresentava deficiência de hormônio tireoidiano. Esse hormônio é produzido pela glândula tireoide no pescoço (ver Figura 11.20) e é responsável em parte pelo metabolismo normal, ou seja, a taxa na qual as calorias são gastas. Níveis muito baixos dos hormônios tireoidianos geralmente resultam em ganho de peso e também podem causar fadiga ou falta de energia. Um exame de sangue foi realizado e, de fato, a concentração do hormônio da tireoide na menina foi baixa. Visto que há várias condições que podem resultar em redução do hormônio da tireoide, um exame adicional foi realizado. Durante o exame, o médico notou que os quartos metacarpos

em cada uma das mãos da menina eram mais curtos que o normal, e ele palpou nódulos logo abaixo da pele da menina em vários locais do corpo. Ele solicitou a determinação dos níveis sanguíneos de Ca^{2+} e paratormônio (PTH).

O PTH recebe este nome porque as glândulas que o produzem encontram-se adjacentes (*para*) à tireoide. O PTH normalmente atua sobre os rins e nos ossos para manter a homeostasia do íon cálcio no sangue.

Reflita e revise 1

- De que maneira o equilíbrio nas concentrações de Ca^{2+} é atingido no sangue? (Ver Seção 1.8 do Capítulo 1 para ajuda.)

Se a concentração de Ca^{2+} no sangue cair por qualquer motivo, a secreção de PTH aumenta e estimula a liberação de Ca^{2+} dos ossos para o sangue. Ele também estimula a retenção de Ca^{2+} pelos rins, de tal modo que menos Ca^{2+} é perdido na urina. Esses dois fatores ajudam a restaurar a concentração normal de Ca^{2+} no sangue – um exemplo clássico de homeostasia por meio do *feedback* negativo. O médico suspeitou que os nódulos encontrados fossem depósitos de Ca^{2+} e que os dedos encurtados foram resultantes de formação óssea inadequada durante o desenvolvimento em razão do desequilíbrio nos níveis de cálcio. Níveis sanguíneos anormalmente baixos de Ca^{2+} no sangue também explicariam as câibras e o formigamento. Isso é porque uma concentração homeostática de Ca^{2+} extracelular também é crítica para a função normal dos músculos e nervos. Os resultados do exame de sangue confirmaram que a concentração de Ca^{2+} era inferior ao normal. Uma explicação lógica para os baixos níveis de Ca^{2+} seria a baixa concentração de PTH. Paradoxalmente, contudo, a concentração sanguínea de PTH estava aumentada na criança. Isso significa que havia PTH suficiente, mas não conseguia agir em seus alvos – os ossos e os rins – para manter o equilíbrio de Ca^{2+} no sangue. O que poderia evitar a atuação do PTH? Como isso poderia estar relacionado ao desequilíbrio das concentrações de hormônios tireoidianos que era responsável pelo ganho de peso?

Uma condição genética na qual a concentração sanguínea de PTH é alta mas os níveis de Ca^{2+} são baixos é denominada ***pseudo-hipoparatireoidismo***. O prefixo *hipo* neste contexto refere-se a "concentrações inferiores às normais de" PTH no sangue. A condição dessa menina parecia se enquadrar no diagnóstico de hipoparatireoidismo, porque a concentração de Ca^{2+} era baixa e ela consequentemente demonstrava vários sintomas característicos de baixo Ca^{2+}. Esses achados sugeriam que não havia PTH suficiente disponível. No entanto, como a concentração de PTH *não* era baixa – na verdade, era maior do que o normal – a condição é chamada de *pseudo* ou "falso", hipoparatireoidismo.

Uma amostra de sangue foi obtida da garota e os leucócitos foram submetidos à análise do DNA para testar a possibilidade de que poderia existir uma mutação em um gene necessário para a sinalização de PTH.

Reflita e revise 2

- que é uma mutação e como poderia resultar em uma alteração na estrutura primária de uma proteína? (ver as Figuras 2.16 e 2.17 para ajuda.)

A análise revelou que a garota era heterozigota para uma mutação no gene *GNAS1*, que codifica a subunidade alfa da proteína G estimulatória (G_s alfa). Lembre-se da Figura 5.6, em que G_s acopla-se a determinados receptores de membrana plasmática para a adenilato ciclase e a produção de cAMP, um segundo mensageiro importante em muitas células. Sabe-se que o PTH age por ligar-se a um receptor da membrana plasmática e ativar a adenilato ciclase por meio dessa via. Como a menina apresentou expressão reduzida de G_s alfa normal, suas células não conseguiam responder adequadamente ao PTH e, consequentemente, a sua concentração sanguínea de Ca^{2+} não podia ser mantida dentro da faixa de normalidade, *mesmo que ela não fosse deficiente em PTH*.

O PTH, contudo, não é o único mensageiro no corpo que age por meio do receptor acoplado ao G_s ligado à produção de cAMP: como você aprendeu neste capítulo, existem muitas dessas outras moléculas. Uma delas é um hormônio hipofisário que estimula a produção de hormônio pela glândula tireoide. Isso explica por que a jovem garota tinha uma concentração baixa de hormônio tireoidiano, além do desequilíbrio de PTH/Ca^{2+}.

O pseudo-hipoparatireoidismo é um distúrbio muito raro, mas ilustra uma questão clínica maior e extremamente importante denominada resistência do órgão-alvo. Tais doenças são caracterizadas por concentrações sanguíneas normais ou mesmo elevadas de moléculas de sinalização, tais como PTH, mas existe insensibilidade (*i. e.*, resistência) de um órgão-alvo (ou órgãos) à molécula (**Quadro 5.5**). Nessa criança, a causa de resistência foi a ação insuficiente de G_s alfa secundária a uma mutação de origem hereditária; em outros casos, pode resultar de defeitos em outros aspectos das vias de sinalização celular ou na estrutura do receptor. A menina provavelmente herdou a mutação de sua mãe, que apresentou alguns sinais/sintomas semelhantes.

A menina foi tratada com um comprimido do hormônio tireoidiano a cada dia, suplementos de cálcio, 2 vezes/dia, e um derivado da vitamina D (que ajuda na absorção intestinal de Ca^{2+}), 2 vezes/dia. Ela precisará manter esse tratamento para o resto da sua vida. Além disso, será importante para o seu médico monitorar outras funções fisiológicas mediadas por outros hormônios que sabidamente agem por intermédio de G_s alfa.

Termo clínico: pseudo-hipoparatireoidismo

Quadro 5.5 **Mecanismos levando à resistência do órgão-alvo a mensageiros químicos, tais como o PTH.**

Mensageiro (p. ex., PTH)	Receptor para o mensageiro (p. ex., receptor de PTH)	Via de sinalização ativada pelo mensageiro (p. ex., cAMP)	Existe resistência do órgão-alvo?
Presente	Presente	Presente	**Não**
Presente	Ausente/anormal	Presente	**Sim**
Presente	Presente	Ausente/anormal	**Sim (este estudo de caso)**

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda* — *As respostas estão no Apêndice A.*

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1 a 3: Combine uma característica do receptor (a–e) para cada escolha.

1. Define a situação quando todos os locais de ligação do receptor estão ocupados por um mensageiro
2. Define a força de ligação do receptor para um mensageiro
3. Reflete o fato de que um receptor normalmente se liga apenas a um único mensageiro

Característica do receptor:

a. Afinidade
b. Saturação
c. Competição
d. Infrarregulação
e. Especificidade

4. Quais das seguintes proteínas de membrana plasmática ou intracelulares demandam Ca^{2+} para atividade plena?
   a. Calmodulina
   b. Janus quinase (JAK)
   c. Proteinoquinase dependente de cAMP
   d. Guanilato ciclase
5. Qual afirmação está correta?
   a. A proteinoquinase dependente de cAMP fosforila resíduos de tirosina.
   b. A proteinoquinase C é ativada por cAMP.
   c. A subunidade das proteínas G_s que ativa a adenilato ciclase é a subunidade beta.
   d. Mensageiros lipossolúveis agem tipicamente em receptores no citosol ou núcleo da célula.
   e. O local de ligação de um receptor de membrana plasmática característico para o seu mensageiro está localizado na superfície citosólica do receptor.
6. A inibição de qual enzima/enzimas inibiria a conversão de ácido araquidônico em leucotrienos?
   a. Ciclo-oxigenase
   b. Lipo-oxigenase
   c. Fosfolipase A_2
   d. Adenilato ciclase
   e. Alternativas b e c

7 a 10: Combine cada tipo de molécula com a alternativa correta (a–e); cada alternativa pode ser utilizada uma vez, mais de uma vez ou nenhuma.

Molécula:

7. Segundo mensageiro
8. Exemplo de um primeiro mensageiro
9. Parte de uma proteína trimérica nas membranas
10. Enzima

Alternativas:

a. Neurotransmissor ou hormônio
b. Proteinoquinase dependente de cAMP
c. Calmodulina
d. Ca^{2+}
e. Subunidade alfa das proteínas G

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie* — *As respostas estão no Apêndice A.*

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Ao paciente A é administrado um fármaco que bloqueia a síntese de todos os eicosanoides, enquanto o paciente B recebe um fármaco que bloqueia a síntese de leucotrienos, mas nenhum dos outros eicosanoides. Quais enzimas esses fármacos provavelmente bloqueiam? *Dica:* reveja as vias mostradas na Figura 5.12.
2. Certos nervos do coração liberam o neurotransmissor norepinefrina. Se estes nervos forem removidos em animais experimentais, o coração torna-se extremamente sensível à administração de um fármaco que é um agonista da norepinefrina. Explique por que isso

pode acontecer, em termos de fisiologia do receptor. *Dica:* consulte "Regulação dos Receptores" na Seção 5.1.

3. Um determinado hormônio sabidamente induz – completamente pela via do sistema AMP cíclico – seis diferentes respostas em sua célula-alvo. É encontrado um fármaco que elimina uma dessas respostas, mas não as cinco outras. Qual dos seguintes, se houver, poderia estar sendo bloqueado pelo fármaco: os receptores do hormônio, proteína G_s, adenilato ciclase ou AMP cíclico? *Dica*: a via do cAMP é mostrada na Figura 5.6.

4. Se fosse descoberto um fármaco que bloqueasse todos os canais de Ca^{2+} diretamente ligados às proteínas G, isso eliminaria a função do Ca^{2+} como segundo mensageiro? Por que sim ou por que não? *Dica:* consulte o Quadro 5.3 para ajuda.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Quais exemplos deste capítulo demonstram o princípio geral da fisiologia de que troca controlada de materiais ocorre entre compartimentos e através das membranas celulares? Especificamente, como isto está relacionado a outro princípio geral da fisiologia, ou seja, o fluxo de informação entre as células, tecidos e órgãos é uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração de processos fisiológicos?

2. Outro princípio geral da fisiologia afirma que os processos fisiológicos exigem a transferência e equilíbrio de matéria e energia. Como o equilíbrio energético está relacionado à sinalização intracelular?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 5.3 As estruturas tanto do mensageiro como de seus receptores determinam a capacidade de ligarem-se uns aos outros com especificidade. É a ligação de um mensageiro a um receptor que causa a ativação (função) do receptor. Além disso, qualquer molécula com uma estrutura que é suficientemente semelhante à do mensageiro pode também ligar-se ao receptor; no caso de competidores, isso pode reduzir a função do sistema mensageiro-receptor. A especificidade da interação mensageiro-receptor permite que cada mensageiro exerça uma ação discreta. É a base de muitos agentes terapêuticos que são utilizados para bloquear os efeitos deletérios de um excesso de mensageiros de ocorrência natural.

Figura 5.4 A natureza lipídica de alguns mensageiros torna possível a sua difusão através da bicamada lipídica de uma membrana plasmática. Consequentemente, os receptores de tais mensageiros existem no interior de cada célula. Por outro lado, os mensageiros hidrofílicos não conseguem penetrar em uma bicamada lipídica e, como resultado, seus receptores estão localizados nas membranas plasmáticas com um componente extracelular que pode detectar ligantes específicos. Portanto, a localização celular dos receptores para os mensageiros químicos depende das características químicas dos mensageiros, que, por sua vez, determinam sua permeabilidade através das membranas celulares.

Figura 5.5 A expressão de mais de um tipo de receptor permite que uma célula responda a mais de um tipo de primeiro mensageiro. Por exemplo, um primeiro mensageiro poderia ativar uma determinada via bioquímica em uma célula pela ativação de um tipo de receptor e via de sinalização. Por outro lado, outro primeiro mensageiro agindo em um diferente receptor e ativando uma diferente via de sinalização poderia inibir o mesmo processo bioquímico. Dessa maneira, o processo bioquímico pode ser estritamente regulado.

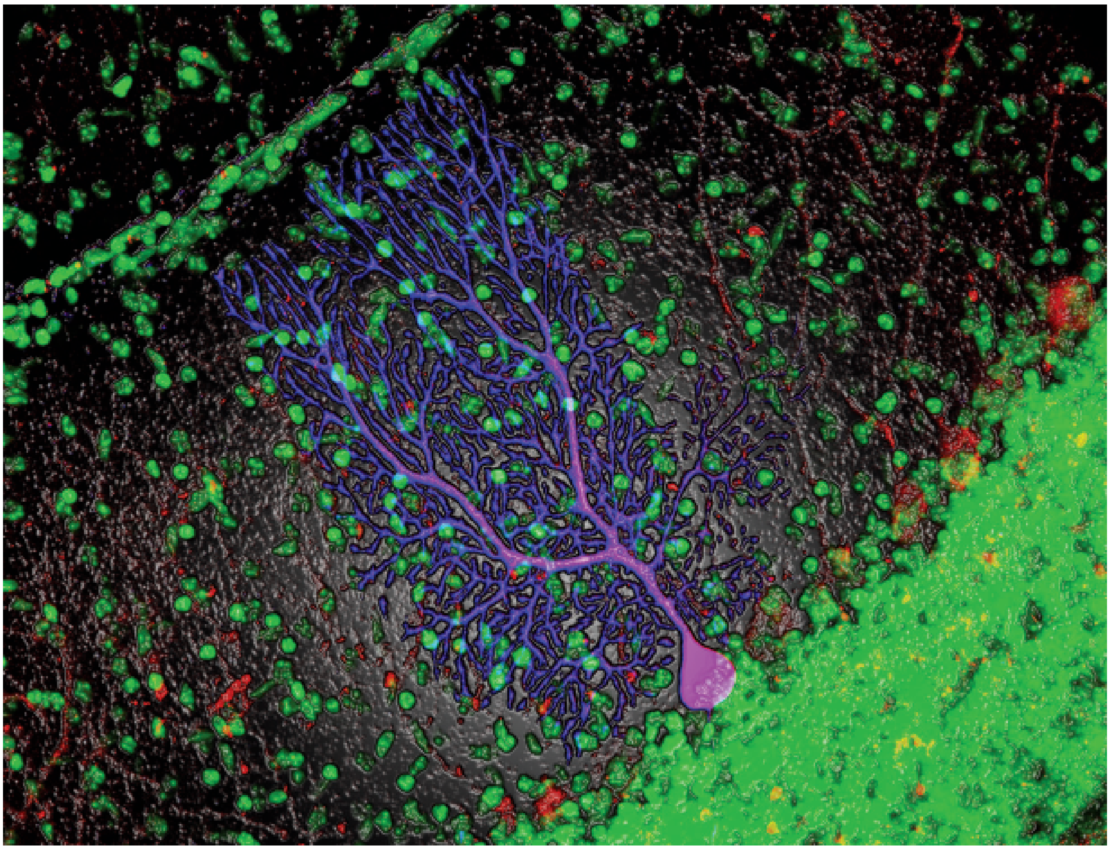
Figura 5.8 As enzimas podem gerar grandes quantidades de produto sem serem consumidas. Este é um modo extremamente eficiente para gerar um segundo mensageiro como o cAMP. As enzimas apresentam muitas outras vantagens (ver o Quadro 3.4), incluindo a capacidade para ter as suas atividades finamente sintonizadas por outras informações (ver as Figuras 3.35 a 3.37). Isso possibilita que a célula ajuste a sua resposta a um primeiro mensageiro, dependendo das outras condições existentes.

Figura 5.9 Não necessariamente. Em alguns casos, uma quinase pode fosforilar a mesma proteína em muitos tipos diferentes de células. Entretanto, muitas células também expressam certas proteínas específicas da célula que não são encontradas em todos os tecidos e algumas dessas proteínas podem ser substratos para a proteinoquinase dependente de cAMP. Portanto, as proteínas que são fosforiladas por uma determinada quinase dependem do tipo celular, o que torna a resposta celular tecido-específica. Como exemplo, nos rins, a proteinoquinase dependente de cAMP fosforila as proteínas que inserem canais de água nas membranas celulares e, dessa forma, diminuem o volume de urina, enquanto no músculo cardíaco, a mesma quinase fosforila canais de Ca^{2+} que aumentam a força de contração muscular.

Figura 5.12 O ácido acetilsalicílico (AAS) e os AINEs bloqueiam a via da ciclo-oxigenase. Isso inclui a via para a produção de tromboxanos, que, como demonstrado na figura, são importantes para a coagulação sanguínea. Por causa do risco de hemorragia que ocorre com qualquer tipo de cirurgia, o uso de tais fármacos antes da cirurgia pode aumentar a probabilidade de sangramento excessivo.

CAPÍTULO

6 Sinalização Neuronal e Estrutura do Sistema Nervoso



Microscopia confocal falso-colorida de um corte através do cérebro mostrando um neurônio individual do cerebelo com extensos prolongamentos que se originam de um corpo celular.

Os Capítulos 1 ao 5 abordaram o princípio fisiológico geral da homeostasia, a química básica do corpo e a estrutura e a função gerais de todas as células corporais. Agora, voltamos nossas atenções para a estrutura e a função de um sistema orgânico específico e suas células – o sistema nervoso. O sistema nervoso é composto por trilhões de células distribuídas por todo o cérebro, medula espinal e periferia. Esse sistema é crucial na manutenção da homeostasia de praticamente todas as variáveis fisiológicas, mediando o fluxo de informações que coordena a atividade de células, tecidos e órgãos amplamente

espalhados pelo corpo, tanto internamente quanto com o ambiente externo. Dentre suas muitas funções, estão: ativação da contração muscular (Capítulos 9 e 10); integração dos níveis sanguíneos de oxigênio, dióxido de carbono e pH com a atividade do sistema respiratório (Capítulo 13); regulação de volumes e pressões na circulação pela ação sobre elementos do sistema circulatório (Capítulo 12) e sistema urinário (Capítulo 14); e modulação da motilidade e secreção do sistema digestório (Capítulo 15). O sistema nervoso é um dos dois principais sistemas de controle do corpo; o outro é o sistema endócrino (Capítulo 11). Diferentemente dos sinais relativamente lentos e persistentes do sistema endócrino que são liberados no sangue, o sistema nervoso envia sinais elétricos rápidos que se comunicam diretamente de uma célula para outra.

Com a progressão da leitura deste capítulo sobre a estrutura e a função dos neurônios e do sistema nervoso, encontraremos numerosos exemplos dos princípios gerais da fisiologia destacados no Capítulo 1. A Seção A ressalta como a estrutura dos neurônios contribui para suas funções especializadas na mediação do fluxo de informações entre os órgãos e na integração dos processos homeostáticos. Na Seção B, a troca controlada de materiais (íons) através das membranas celulares e as leis da química e da física serão os princípios cruciais subjacentes às propriedades elétricas dos neurônios. O fluxo de informações que possibilita a integração dos processos fisiológicos entre as células do sistema nervoso é o tema da Seção C. Na seção D, veremos como o sistema nervoso ilustra o princípio geral da fisiologia de que a maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas regulatórios, muitas vezes trabalhando em oposição. ■

Seção A ■ Células do Sistema Nervoso

As várias estruturas do sistema nervoso estão intimamente interconectadas; no entanto, por conveniência, as dividimos em duas partes: (1) **sistema nervoso central (SNC)**, composto pelo encéfalo e pela medula espinal; (2) **sistema nervoso periférico (SNP)**, composto pelos nervos que conectam o encéfalo e a medula espinal aos músculos, glândulas, órgãos sensoriais e outros tecidos do corpo.

A unidade funcional do sistema nervoso é a célula individual, ou **neurônio**. Os neurônios atuam por geração de sinais elétricos que se movem de uma parte da célula para outra parte da mesma célula ou para células vizinhas. Na maioria dos neurônios, o sinal elétrico promove a liberação de mensageiros químicos – **neurotransmissores** – que efetuam a comunicação com outras células. A maior parte dos neurônios atua como integradores, pois seu trabalho reflete o equilíbrio dos estímulos que recebem de centenas de milhares de outros neurônios.

Os outros principais tipos de células do sistema nervoso são as células não neuronais chamadas de **células da glia**. Essas células geralmente não participam de maneira direta da comunicação elétrica entre as células como fazem os neurônios, porém são muito importantes em diversas funções de suporte para os neurônios.

6.1 Estrutura e manutenção dos neurônios

Os neurônios ocorrem em diversos tamanhos e formas, porém todos compartilham características que possibilitam a comunicação célula a célula. Longas extensões ou prolongamentos conectam os neurônios uns aos outros e realizam as funções neuronais de receber e enviar estímulos. Conforme mostrado na **Figura 6.1**, a maioria dos neurônios contém um corpo celular e dois tipos de prolongamentos – dendritos e axônios.

O **corpo celular** (ou soma) de um neurônio contém o núcleo e os ribossomos e, por isso, possui as informações genéticas e o maquinário necessário para a síntese de proteína. Os **dendritos** são uma série de excrescências altamente ramificadas da célula que recebem informações de outros neurônios. Os dendritos ramificados aumentam a área de superfície da célula – alguns neurônios do SNC podem ter mais de 400.000 dendritos. Protuberâncias semelhantes a botões chamadas de **espinhas dendríticas** estendem a área superficial dos dendritos ainda mais. Dessa forma, a estrutura dos dendritos no SNC aumenta a capacidade da célula de receber sinais de muitos outros neurônios.

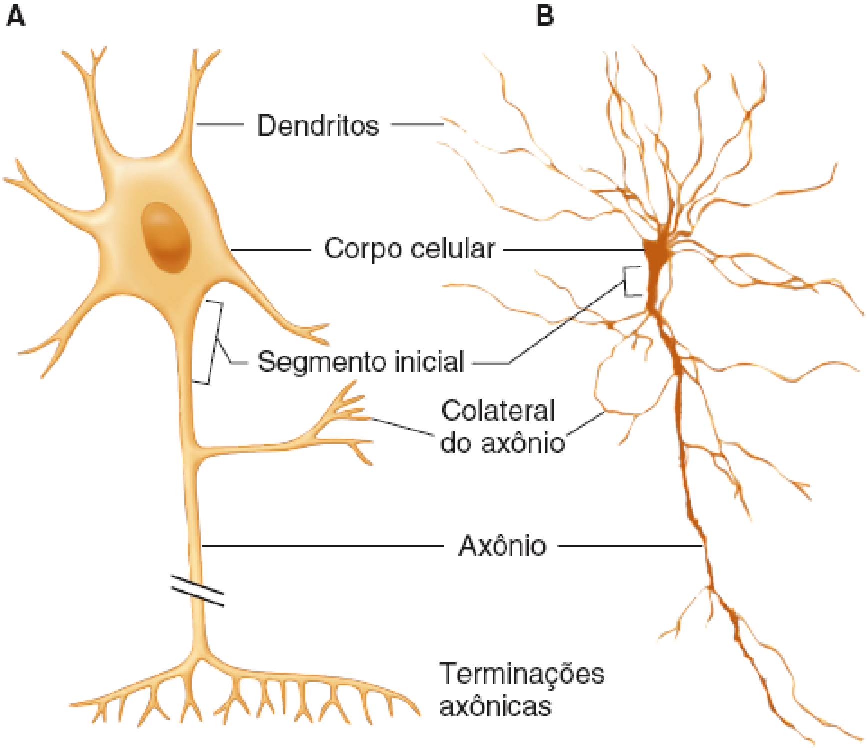


Figura 6.1 A. Representação diagramática de um tipo de neurônio. A interrupção no axônio indica que ele pode se estender por distâncias mais longas; de fato, eles podem ser 5.000 a 10.000 vezes mais longos que o corpo da célula. Esse neurônio é um tipo comum, mas existe uma ampla variedade de morfologias neuronais, e algumas delas não têm axônio. **B.** Um neurônio como é observado à microscopia. As espinhas dendríticas e as terminações axônicas não podem ser visualizadas nesta ampliação.

O **axônio**, muitas vezes também chamado de **fibra nervosa**, é um prolongamento longo que se estende a partir do corpo celular e carreia sinais eferentes para suas células-alvo. Nos humanos, os axônios variam em extensão, desde alguns micra a mais de 1 m. A região do axônio que emerge do corpo celular é conhecida como **segmento inicial** (ou proeminência axônica). O segmento inicial é o local onde, na maioria dos neurônios, os sinais elétricos propagados são gerados. Esses sinais se propagam a partir do corpo celular ao longo do axônio. O axônio pode ter ramos, chamados de **colaterais**. Perto de suas terminações, tanto o axônio quanto seus colaterais sofrem ramificação adicional (Figura 6.1). Quanto maior o grau de ramificação do axônio e dos colaterais axônicos, maior a esfera de influência da célula.

Cada ramo finaliza em uma **terminação axônica**, a qual é responsável pela liberação de neurotransmissores pelo axônio. Esses mensageiros químicos se difundem através da fenda extracelular para a célula oposta à terminação. Alternativamente, alguns neurônios liberam seus mensageiros químicos a partir de uma série de áreas salientes ao longo do axônio, conhecidas como **varicosidades**.

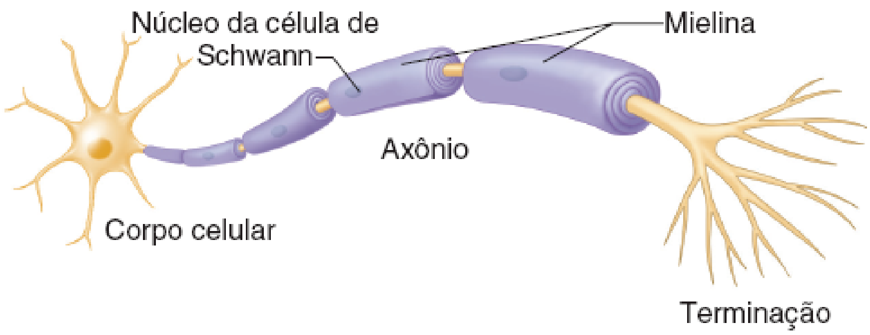
Os axônios de muitos neurônios são cobertos por bainhas de **mielina** (Figura 6.2), as quais geralmente consistem em 20 a 200 camadas de membrana plasmática altamente modificada que envolve axônio por uma célula de sustentação próxima. No cérebro e na medula espinal, essas células formadoras de mielina são um tipo de célula da glia chamada de **oligodendrócito**. Cada oligodendrócito pode se ramificar para formar mielina em até cerca de 40 axônios. No SNP, as células da glia chamadas de **células de Schwann** formam bainhas de mielina individuais, circundando segmentos de 1 a 1,5 mm de comprimento em intervalos regulares ao longo de alguns axônios. Os espaços entre as áreas adjacentes de mielina, onde a membrana plasmática do axônio fica exposta ao líquido extracelular, são chamados de **nós de Ranvier**. De acordo com o que será visto, a bainha de mielina acelera a condução dos sinais elétricos ao longo do axônio e poupa energia.

Para manter a estrutura e a função do axônio, várias organelas e outros materiais precisam se locomover até cerca de 1 m entre o corpo celular e as terminações axônicas. Esse movimento, chamado de **transporte axonal**, depende de uma estrutura de "trilhos" microtubulares que percorre a extensão do axônio e de tipos especializados de proteínas motoras conhecidas como **cinesinas** e **dineínas** (Figura 6.3). Em uma das extremidades, essas proteínas motoras de cabeça dupla se ligam a suas cargas celulares e a outra extremidade usa energia derivada da hidrólise de ATP para "caminhar" ao longo dos microtúbulos. O transporte por cinesina ocorre principalmente do corpo celular para as terminações axônicas (**anterógrado**) e é importante no movimento de moléculas de nutrientes, enzimas, mitocôndrias, vesículas cheias de neurotransmissores e outras organelas. O movimento da dineína ocorre no outro sentido (**retrógrado**), carreando vesículas membranares recicladas, fatores de crescimento e outros sinais químicos que podem afetar a morfologia, bioquímica e conectividade do neurônio. O transporte retrógrado é também a rota pela qual alguns agentes nocivos invadem o SNC, incluindo a toxina tetânica e os vírus de herpes simples, raiva e pólio.

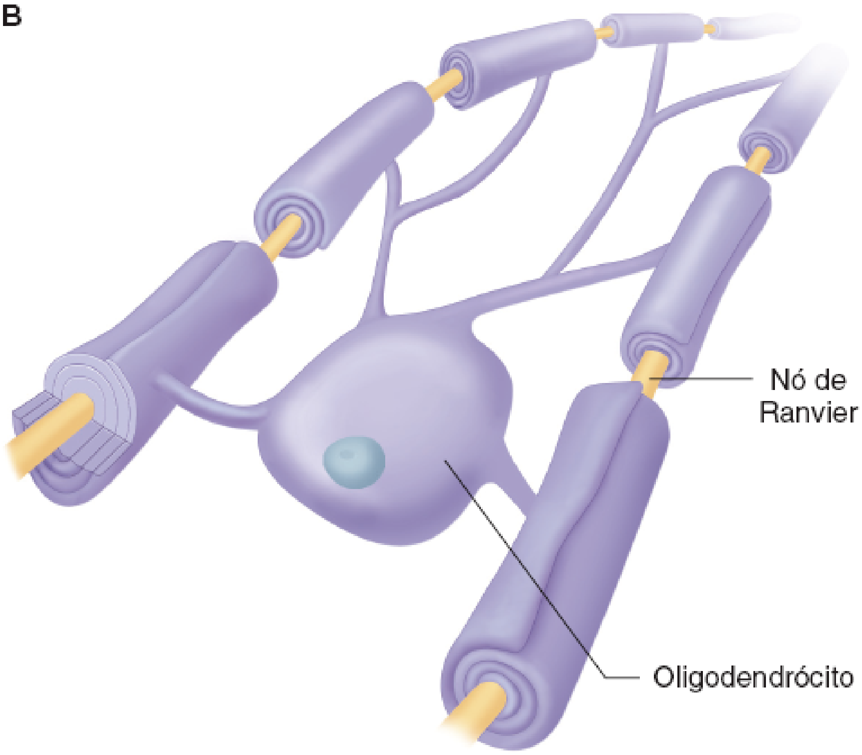
6.2 Classes funcionais dos neurônios

Os neurônios podem ser divididos em três classes funcionais: neurônios aferentes, neurônios eferentes e interneurônios (**Figura 6.4A**). Os **neurônios aferentes** levam informações dos tecidos e órgãos do corpo *para* o SNC. Os **neurônios eferentes** conduzem informações *do* SNC para as células efetoras dos músculos, glândulas e outros tipos de células. Os **interneurônios** conectam os neurônios *no* SNC. Para cada neurônio aferente que entra no SNC existem aproximadamente 10 neurônios eferentes e 200.000 interneurônios. Portanto, a maioria dos neurônios é formada por interneurônios.

A


Núcleo da célula de Schwann
Mielina
Axônio
Corpo celular
Terminação

B


Nó de Ranvier
Oligodendrócito

C

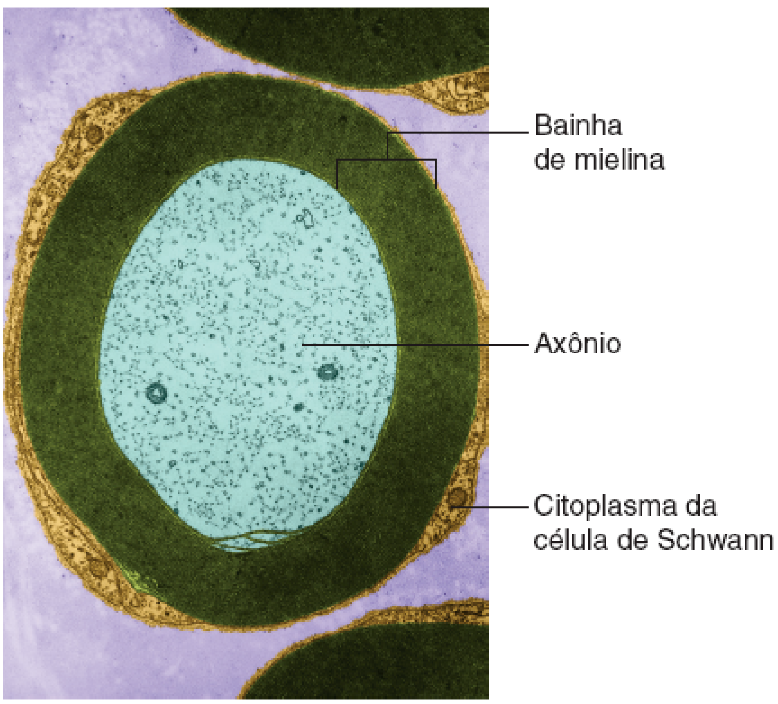

Bainha de mielina
Axônio
Citoplasma da célula de Schwann

Figura 6.2 A. Mielina formada pelas células de Schwann. **B.** Oligodendrócitos nos axônios. **C.** Fotomicrografia falso-colorida do corte de um axônio mielinizado no SNP.

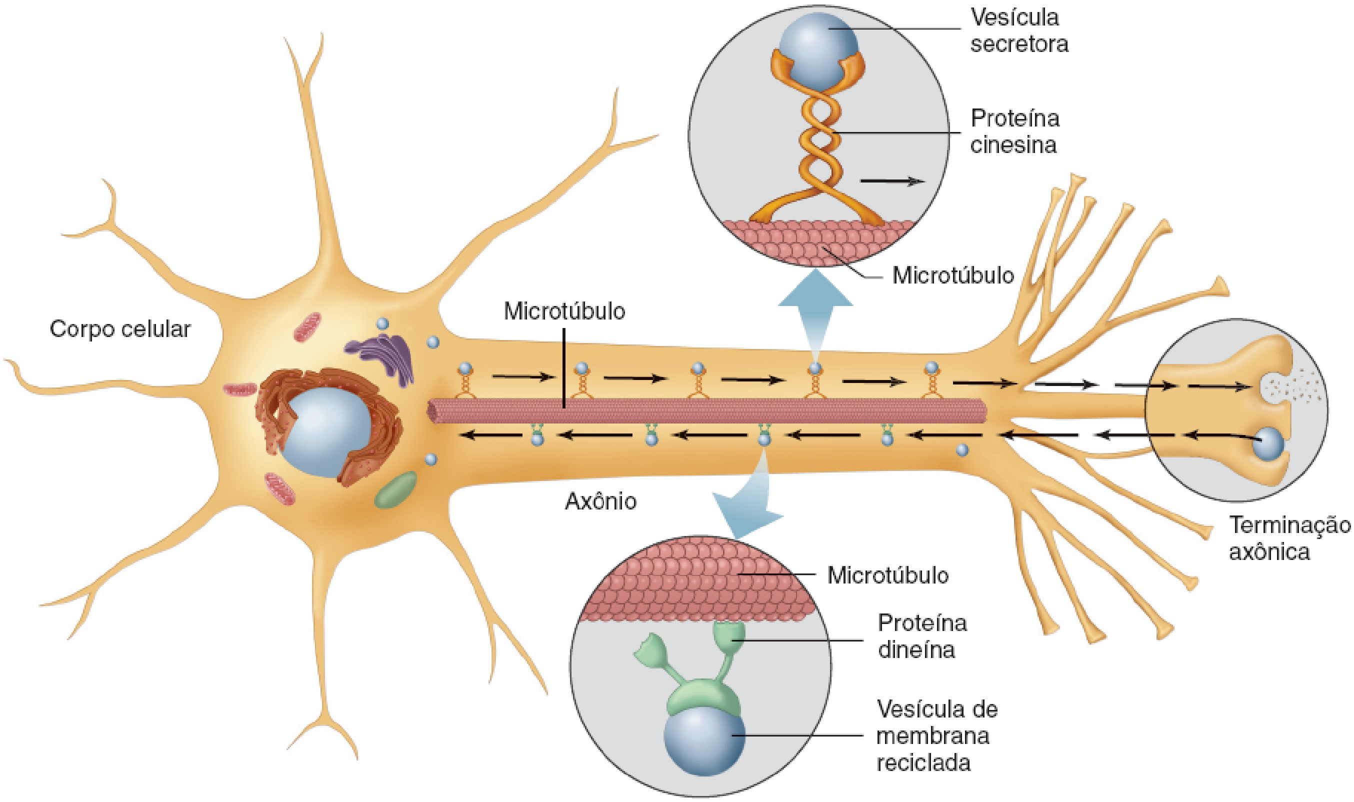


Figura 6.3 Transporte axonal ao longo dos microtúbulos pela dineína e cinesina.

Nas extremidades periféricas (as extremidades mais distantes do SNC), os neurônios aferentes têm **receptores sensoriais**, os quais respondem a diversas alterações físicas ou químicas em seu ambiente por meio da geração de sinais elétricos no neurônio. A região receptora pode ser uma parte especializada da membrana plasmática ou uma célula separada intimamente associada à terminação neuronal. (Lembre-se de que o Capítulo 5 diz que o termo *receptor* apresenta dois significados distintos, um definido aqui e o outro que faz referência às proteínas específicas com as quais um mensageiro químico se combina para exercer seus efeitos em uma célula-alvo). Os neurônios aferentes propagam sinais elétricos partindo de seus receptores, em direção ao cérebro ou medula espinal.

Os neurônios aferentes apresentam morfologia distinta daquela mostrada na Figura 6.1 porque eles apresentam apenas um único processo associado ao corpo celular, normalmente considerado um axônio. Logo depois de se afastar do corpo celular, o axônio se divide. Um ramo, o processo periférico, começa onde os ramos terminais aferentes convergem a partir das extremidades receptoras. O outro ramo, o prolongamento central, entra no SNC para formar junções com outros neurônios. Observe na Figura 6.4 que, no caso dos neurônios aferentes, tanto o corpo celular quanto o longo axônio estão fora do SNC e apenas uma parte do processo central entra no cérebro ou medula espinal.

Os neurônios eferentes apresentam a morfologia mostrada na Figura 6.1. Em geral, seus corpos celulares e dendritos se encontram no SNC, e os axônios se estendem para a periferia. Há exceções, no entanto, como no sistema nervoso entérico do trato gastrintestinal descrito no Capítulo 15. Grupos de axônios neuronais aferentes e eferentes, junto com a mielina, o tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos, formam os **nervos** no SNP (**Figura 6.4B**). Observe que *fibra nervosa* é um termo muitas vezes usado para fazer referência a um único axônio, enquanto *nervo* constitui um feixe de axônios (fibras) unidos por tecido conjuntivo.

Os interneurônios encontram-se totalmente no SNC. Eles contabilizam mais de 99% de todos os neurônios e apresentam uma ampla variedade de propriedades fisiológicas, formas e funções. A quantidade de interneurônios interpostos entre os neurônios aferentes e eferentes varia de acordo com a complexidade da ação que eles controlam. O reflexo patelar provocado pela percussão abaixo da patela ativa os músculos da coxa, em grande parte, sem ação dos interneurônios – a maioria dos neurônios aferentes interage diretamente com os neurônios eferentes. Em contraste, quando escutamos uma música ou sentimos o cheiro de um determinado perfume que evoca memórias de alguém conhecido, milhões de interneurônios podem estar envolvidos.

O **Quadro 6.1** resume as características das três classes funcionais de neurônios.

A junção anatomicamente especializada entre dois neurônios, em que um neurônio altera a atividade elétrica e química de outro, é chamada de **sinapse**. Na maioria das sinapses, o sinal é transmitido de um neurônio a outro por intermédio de neurotransmissores, um termo que também inclui as substâncias químicas que os neurônios eferentes usam para se comunicar com as células efetoras (p. ex., uma célula muscular). Os neurotransmissores liberados de um neurônio alteram o neurônio

receptor pela sua ligação com receptores proteicos específicos presentes na membrana do neurônio receptor. (Mais uma vez, não confunda esse uso do termo *receptor* com os receptores sensoriais nas terminações periféricas dos neurônios aferentes.)

A maioria das sinapses acontece entre uma terminação axônica de um neurônio e um dendrito ou corpo celular de outro neurônio. O neurônio que conduz o sinal em direção à sinapse é denominado **neurônio pré-sináptico**, ao passo que o neurônio que leva os sinais para longe da sinapse é um **neurônio pós-sináptico**. A **Figura 6.5** mostra como, em uma via multineuronal, um único neurônio pode ser pós-sináptico para uma célula e pré-sináptico para outra. Um neurônio pós-sináptico pode ter milhares de junções sinápticas na superfície de seus dendritos e corpo celular, de tal maneira que os sinais provenientes de muitos neurônios pré-sinápticos podem afetá-lo. Interconectados dessa maneira, os muitos milhões de neurônios no sistema nervoso exemplificam o princípio geral da fisiologia de que o fluxo de informações entre células, tecidos e órgãos é uma característica essencial da homeostasia e permite a integração complexa dos processos fisiológicos.

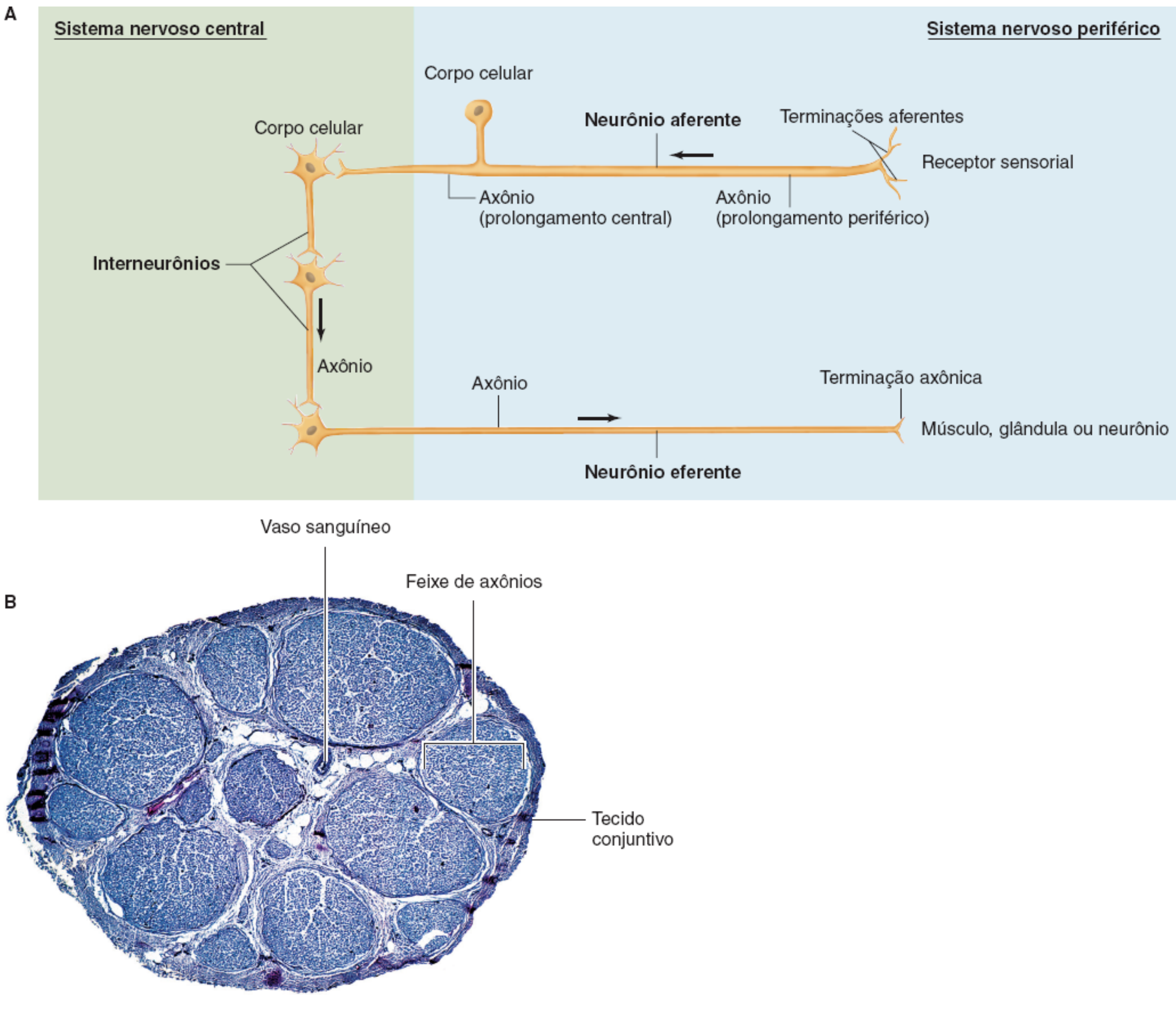


Figura 6.4 A. Três classes de neurônios. As setas indicam o sentido da transmissão da atividade neural. Os neurônios aferentes no SNP geralmente recebem aferências nos receptores sensoriais (em alguns casos, os próprios ramos terminais aferentes são modificados em um receptor sensorial). Os componentes eferentes do SNP podem terminar em um músculo, glândula, neurônio ou outras células efetoras. Os dois componentes, aferente e eferente, podem consistir em dois neurônios, e não um como mostrado aqui. **B.** Corte transversal de um nervo na microscopia óptica (ampliação de cerca de 50×). Nervo é uma coleção de axônios neuronais envolvida em tecido conjuntivo e localizada no sistema nervoso periférico.

Quadro 6.1	Características das três classes de neurônios.
I.	Neurônios aferentes
	A. Transmitem informações para o SNC provenientes de receptores existentes nas suas terminações periféricas
	B. Um prolongamento único do corpo celular divide-se em um prolongamento periférico longo (axônio) que se encontra no SNP e um prolongamento central curto (axônio), o qual entra no SNC

II. Neurônios eferentes

A. Transmitem informações para fora do SNC, para as células efetoras, sobretudo musculares, glandulares, neuronais e outras

B. O corpo celular com múltiplos dendritos e um pequeno segmento do axônio se encontra no SNC; a maior parte do axônio está no SNP

III. Interneurônios

A. Funcionam como integradores e alteradores de sinal

B. Integram grupos de neurônios aferentes e eferentes nos circuitos de reflexos

C. Encontram-se inteiramente no SNC

D. Totalizam > 99% de todos os neurônios

6.3 Células da glia

De acordo com análises recentes, os neurônios totalizam apenas cerca da metade das células do SNC humano. Conforme mencionado anteriormente, o restante é composto por células da glia (*glia* quer dizer “cola”). As células da glia circundam o axônio e os dendritos dos neurônios e fornecem a eles suporte físico e metabólico. Diferentemente da maioria dos neurônios, as células da glia retêm a capacidade de se dividir ao longo da vida. Consequentemente, muitos tumores do SNC, na verdade, se originam das células da glia e não dos neurônios (ver Caso D no Capítulo 19 como exemplo).

Existem diversos tipos de células da glia encontrados no SNC (**Figura 6.6**). Um tipo já discutido antes é o oligodendrócito, o qual forma a bainha de mielina dos axônios do SNC.

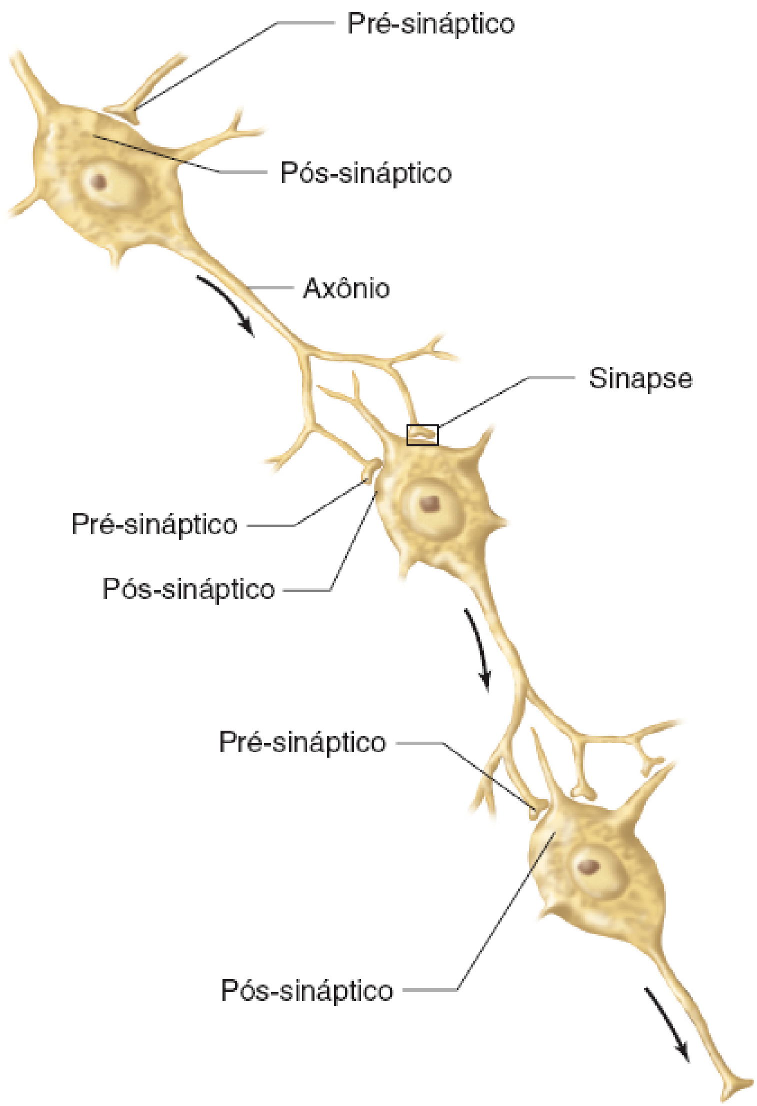


Figura 6.5 Um neurônio pós-sináptico para uma célula pode ser pré-sináptico para outra. As setas indicam o sentido da transmissão neural.

Um segundo tipo de célula da glia do SNC, o **astrócito**, ajuda a regular a composição do líquido extracelular no SNC por meio da remoção de íons potássio e neurotransmissores ao redor das sinapses. Outra função importante dos astrócitos é a de estimular a formação de zônulas de oclusão (ver Figura 3.9) entre as células que constituem as paredes dos capilares encontrados no SNC. Isso forma a **barreira hematencefálica**, que consiste em um filtro muito mais seletivo para as substâncias trocadas do que a existente entre o sangue e a maioria dos outros tecidos. Os astrócitos também suprem os neurônios metabolicamente – por exemplo, fornecendo glicose e removendo amônia, o produto residual metabólico secretado. Nos embriões, os astrócitos guiam os neurônios do SNC conforme vão migrando para seus destinos finais e estimulam o crescimento neuronal pela secreção de fatores de crescimento. Além disso, os astrócitos apresentam muitas características semelhantes aos neurônios. Por exemplo, contêm canais iônicos, receptores para determinados neurotransmissores e as enzimas para processá-los, e a capacidade de gerar respostas elétricas fracas. Assim, além das funções bem-definidas, especula-se que os astrócitos façam parte da sinalização de informações no cérebro.

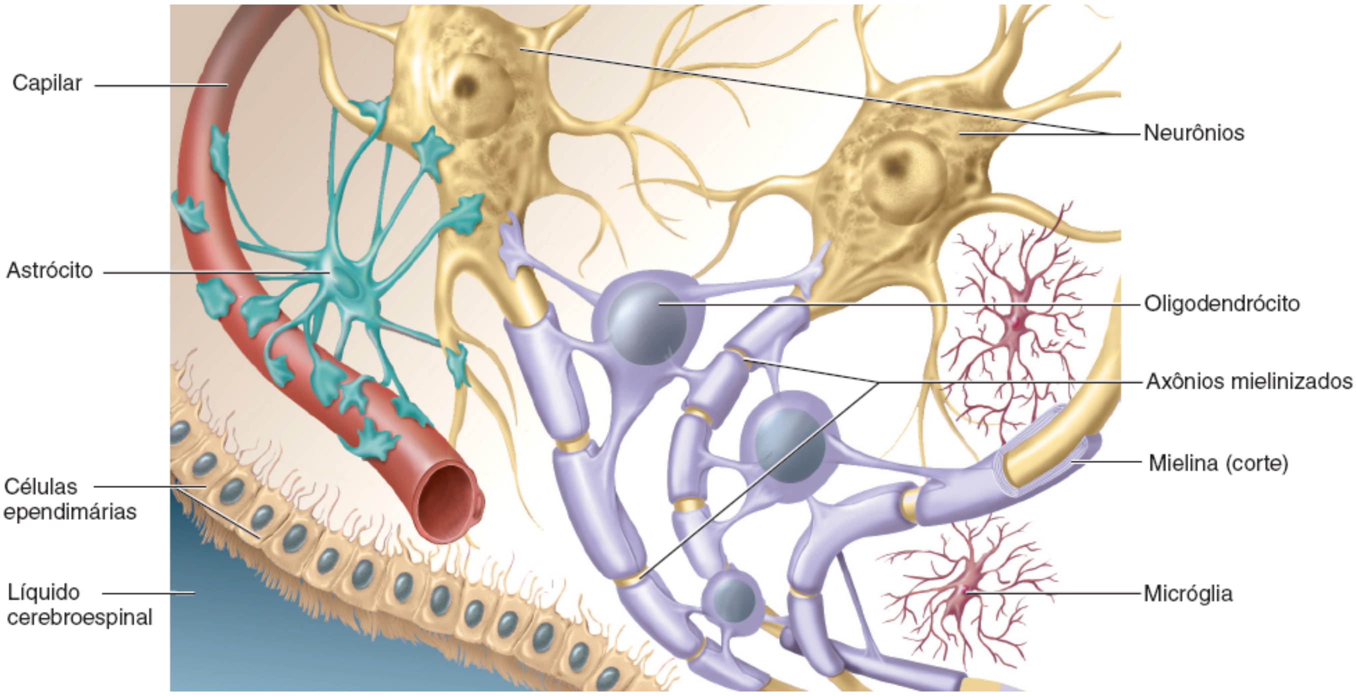


Figura 6.6 Células da glia do sistema nervoso central.

A **micróglia**, um terceiro tipo de célula da glia do SNC, consiste em células especializadas semelhantes a macrófagos, que realizam funções imunológicas no SNC e também podem contribuir para a plasticidade e o remodelamento da sinapse. Por fim, as **células ependimárias** revestem as cavidades cheias de líquido no encéfalo e medula espinal e regulam a produção e o fluxo de líquido cerebroespinal, o qual será descrito posteriormente.

As células de Schwann, as células da glia do SNP, têm a maioria das propriedades da glia do SNC. Conforme já foi dito, as células de Schwann produzem a bainha de mielina dos axônios dos neurônios periféricos.

6.4 Crescimento e regeneração neurais

As elaboradas redes dos prolongamentos neuronais que caracterizam o sistema nervoso dependem do crescimento de determinados axônios para alvos específicos.

Crescimento e desenvolvimento dos neurônios

O desenvolvimento do sistema nervoso no embrião começa com uma série de divisões de células precursoras indiferenciadas (células-tronco), que podem evoluir para neurônios ou glia. Depois da última divisão celular, cada célula-filha neuronal se diferencia, migra para seu destino final e envia prolongamentos que se tornam seus axônios e dendritos. Uma extensão especializada, o **cone de crescimento**, forma a extremidade de cada axônio e está envolvida em encontrar o trajeto correto e o alvo final do prolongamento.

Conforme o axônio cresce, ele é orientado ao longo das superfícies de outras células, mais comumente células da glia. O trajeto do axônio depende muito de influências atrativas, de suporte, de deflexão ou inibitórias exercidas por diversos tipos de moléculas. Algumas dessas moléculas, como as moléculas de adesão celular, residem nas membranas dos neurônios embrionários e da glia. Outras são fatores neurotróficos solúveis (fatores de crescimento para tecido neural) existentes no líquido extracelular ao redor do cone de crescimento ou de seu alvo distante.

Uma vez alcançado o alvo do cone de crescimento, sinapses se formam. Durante esses estágios iniciais de desenvolvimento neural – o qual ocorre durante todos os trimestres da gravidez e o primeiro ano de vida – álcool etílico e outras substâncias, radiação, desnutrição e vírus podem exercer efeitos que causam danos permanentes ao sistema nervoso fetal em desenvolvimento.

Um aspecto surpreendente sobre o desenvolvimento do sistema nervoso é observado depois do crescimento e da projeção dos axônios. Muitas das sinapses e neurônios recém-formados se degeneram. Na verdade, 50 a 70% dos neurônios sofrem autodestruição programada, chamada de apoptose, no SNC em desenvolvimento. O motivo exato desse processo aparentemente desnecessário não é conhecido, embora neurocientistas especulem que tenha a ver com refinamento ou sintonia fina da conectividade no sistema nervoso.

Ao longo da vida, o cérebro revela a capacidade incrível de modificar sua estrutura e função em resposta a estímulo ou lesão, uma característica conhecida como **plasticidade**. Isso pode envolver a geração de novos neurônios, mas, sobretudo, engloba o remodelamento de conexões sinápticas. Esses eventos são estimulados por exercícios e pela realização de atividades cognitivamente desafiadoras.

O grau de plasticidade neuronal varia com a idade. Para muitos sistemas neurais, a janela crítica para o desenvolvimento ocorre em idade bastante jovem. Nas vias visuais, por exemplo, as regiões do cérebro envolvidas no processamento dos estímulos visuais são permanentemente comprometidas se nenhuma estimulação visual for recebida durante um período crítico, com pico entre 1 e 2 anos de idade. Por outro lado, a capacidade de aprender um idioma sofre mudanças mais lentas e mais sutis com relação à plasticidade – é possível aprender idiomas com relativa facilidade e rapidez até a adolescência, porém o aprendizado se torna mais lento e mais difícil com a proximidade da idade adulta.

Uma vez formados, as formas e localizações básicas dos principais circuitos neuronais no SNC maduro não mudam. No entanto, a criação e a remoção de contatos sinápticos iniciadas durante o desenvolvimento fetal continuam durante a vida como parte do crescimento, aprendizado e envelhecimento normais. Além disso, apesar de antes ter se pensado que a produção de novos neurônios cessasse por volta do nascimento, um corpo crescente de evidências indica, hoje, que a capacidade de produzir novos neurônios permanece em algumas regiões do cérebro ao longo da vida. Por exemplo, a estimulação e os exercícios cognitivos demonstram aumentar a quantidade de neurônios em regiões cerebrais associadas ao aprendizado até mesmo em adultos. Ademais, a efetividade de alguns medicamentos antidepressivos mostra que depende da produção de novos neurônios em regiões envolvidas na emoção e motivação (Capítulo 8).

Regeneração de axônios

Em caso de secção, os axônios conseguem se autorreparar e restaurar função significativa desde que o dano ocorra fora do SNC e não afete o corpo da célula neuronal. Depois da lesão, o segmento axônico separado do corpo celular degenera. A parte do axônio que continua presa ao corpo celular dá origem a um cone de crescimento, o qual cresce no sentido do órgão efetor de forma que é possível restaurar a função. O retorno da função após a lesão de um nervo periférico é demorado porque o crescimento do axônio procede a uma velocidade de apenas 1 mm por dia. Logo, por exemplo, se neurônios aferentes do polegar forem danificados por uma lesão na área do ombro, a restauração da sensação no polegar pode levar 2 anos.

Em geral, as lesões espinais esmagam e não cortam o tecido, deixando os axônios intactos. Nesse caso, o problema primário é a autodestruição (apoptose) dos oligodendrócitos vizinhos. Quando essas células morrem e seus axônios associados perdem as bainhas de mielina, os axônios não conseguem transmitir as informações de maneira eficaz. Axônios seccionados dentro do SNC podem apresentar o crescimento de pequenas novas extensões, no entanto, não ocorre regeneração significativa do axônio no local danificado, e não há relatos bem documentados de retorno significativo de função. A regeneração funcional é impedida ou por alguma diferença básica dos neurônios do SNC ou alguma propriedade de seu ambiente, como fatores inibitórios associados à glia vizinha. Supostamente, houve pressão seletiva durante a evolução para limitar o crescimento de neurônios no SNC maduro com objetivo de minimizar a possibilidade de romper a arquitetura precisa das complexas redes neuronais que existem pelo cérebro.

Pesquisadores estão tentando diversas maneiras de criar um ambiente propício à regeneração axônica no SNC. Eles estão criando tubos que dão suporte ao recrescimento de axônios seccionados, redirecionando os axônios para regiões da medula espinal com falta de fatores de crescimento inibitórios, evitando a apoptose de oligodendrócitos de forma que a mielina possa ser mantida e fornecendo fatores neurotróficos que respaldem a recuperação do tecido danificado.

Pesquisadores médicos também estão tentando restaurar a função de cérebros e medulas espinais doentes ou danificadas por meio da implantação de células-tronco não diferenciadas, as quais se desenvolvem em novos neurônios e repõem os neurotransmissores ou fatores neurotróficos que estão faltando. Ao mesmo tempo que as pesquisas iniciais com células-tronco focadas no uso de células-tronco fetais e embrionárias produzem resultados promissores, levantam questões éticas. Recentemente, no entanto, pesquisadores desenvolveram técnicas promissoras que usam células-tronco isoladas de adultos e células adultas que foram induzidas a voltar ao estado de célula-tronco.

SEÇÃO A | RESUMO

Estrutura e manutenção dos neurônios

I. O sistema nervoso é dividido em duas partes. O sistema nervoso central (SNC), composto por encéfalo e medula espinal, e o SNP, composto por nervos fora do SNC.
II. A unidade básica do sistema nervoso é a célula nervosa, ou neurônio.
III. O corpo celular e os dendritos recebem informações de outros neurônios.
IV. O axônio (fibra nervosa), o qual pode ser revestido por áreas de mielina separadas pelos nós de Ranvier, transmite informações para outros neurônios ou células efetoras.

Classes funcionais dos neurônios

I. Os neurônios são classificados de três maneiras:
   a. *Neurônios aferentes*, que transmitem informações para o SNC provenientes dos receptores em suas terminações periféricas.
   b. *Neurônios eferentes*, que transmitem informações para fora do SNC, para as células efetoras.
   c. *Interneurônios*, que se encontram inteiramente dentro do SNC e formam circuitos com outros interneurônios ou fazem a conexão entre neurônios aferentes e eferentes.
II. Neurotransmissores, os quais são liberados por um neurônio pré-sináptico e se combinam com receptores proteicos em um neurônio pós-sináptico, transmitem informações pela sinapse.

Células da glia

I. O SNC também contém as células da glia, as quais ajudam a regular a composição do líquido extracelular, suprem os neurônios metabolicamente, formam mielina e a barreira hematencefálica, atuam como guias para os neurônios em desenvolvimento, desempenham funções imunológicas e regulam o líquido cerebroespinal.

Crescimento e regeneração neurais

I. Os neurônios se desenvolvem a partir de células-tronco, migram para seus destinos finais e enviam prolongamentos para suas células-alvo.
II. A divisão celular para formar novos neurônios e a plasticidade para remodelamento após lesão diminuem de maneira acentuada entre o nascimento e a idade adulta.
III. Depois da degeneração de um axônio seccionado, os neurônios periféricos danificados podem refazer o crescimento do axônio até o órgão-alvo. A regeneração funcional dos axônios seccionados no SNC normalmente não ocorre.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a direção do fluxo de informações por um neurônio em resposta ao estímulo proveniente de outro neurônio. Qual é a relação entre neurônio pré-sináptico e neurônio pós-sináptico?
2. Compare os dois usos da palavra *receptor*.
3. Onde se localizam no SNC os neurônios aferentes, os eferentes e os interneurônios? Há locais em que os três podem ser encontrados?

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Células da glia
Neurotransmissores
Neurônio
Sistema nervoso central (SNC)
Sistema nervoso periférico (SNP)

6.1 Estrutura e manutenção dos neurônios

Anterógrado
Axônio
Células de Schwann
Cinesinas
Colaterais
Corpo celular
Dendritos
Dineínas
Espinhas dendríticas
Fibra nervosa
Mielina
Nós de Ranvier

Oligodendrócito
Retrógrado
Segmento inicial
Terminação axônica
Transporte axonal
Varicosidades

6.2 Classes funcionais dos neurônios

Interneurônios
Nervos
Neurônios aferentes
Neurônios eferentes
Neurônio pós-sináptico
Neurônio pré-sináptico
Receptores sensoriais
Sinapse

6.3 Células da glia

Astrócito
Barreira hematencefálica
Células ependimárias
Micróglia

6.4 Crescimento e regeneração neurais

Cone de crescimento
Plasticidade

Seção B ■ Potenciais de Membrana

6.5 Princípios básicos de eletricidade

Esta seção oferece uma excelente demonstração do princípio geral da fisiologia de que os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física, sobretudo aquelas que determinam o fluxo efetivo de moléculas carregadas. Conforme discutido no Capítulo 4, os solutos predominantes no líquido extracelular são os íons sódio e cloreto. O líquido intracelular contém altas concentrações de íons potássio e moléculas ionizadas não penetrantes, sobretudo compostos fosfato e proteínas com cadeias laterais negativamente carregadas. Fenômenos elétricos resultantes da distribuição dessas partículas com carga elétrica ocorrem na membrana plasmática da célula e desempenham função importante na integração do sinal e comunicação célula a célula, as duas principais funções de um neurônio.

Um dos princípios físicos fundamentais é o de que cargas do mesmo tipo se repelem – carga elétrica positiva repele carga elétrica positiva e carga elétrica negativa repele carga elétrica negativa. Em contrapartida, substâncias com cargas elétricas opostas se atraem e se aproximam, quando não separadas por alguma barreira (**Figura 6.7**).

Cargas elétricas separadas de sinais opostos apresentam potencial para trabalhar se a união delas for permitida. Esse potencial é chamado de **potencial elétrico** ou, por ser determinado pela diferença na quantidade de carga elétrica entre dois pontos, uma **diferença de potencial** (muitas vezes referida simplesmente como potencial). As unidades de potencial elétrico são os volts. A carga elétrica total que pode ser separada na maioria dos sistemas biológicos é muito pequena, logo as diferenças de potencial são pequenas e medidas em milivolts (1 mV = 0,001 V).

O movimento da carga elétrica é chamado de **corrente**. O potencial elétrico entre as cargas elétricas tende a fazê-las fluir, produzindo uma corrente. Se as cargas elétricas forem opostas, a corrente as aproxima; se forem iguais, a corrente aumenta a separação entre elas. A quantidade de carga elétrica que se movimenta – em outras palavras, a magnitude da corrente – depende da diferença de potencial entre as cargas elétricas e da natureza do material ou estrutura pela qual estão se movimentando. A dificuldade ao movimento da carga elétrica é conhecida como **resistência**. Se a resistência for alta, o fluxo da corrente será baixo. O efeito da voltagem V e da resistência R na corrente I é expressada pela **lei de Ohm**:

$$I = \frac{V}{R}$$

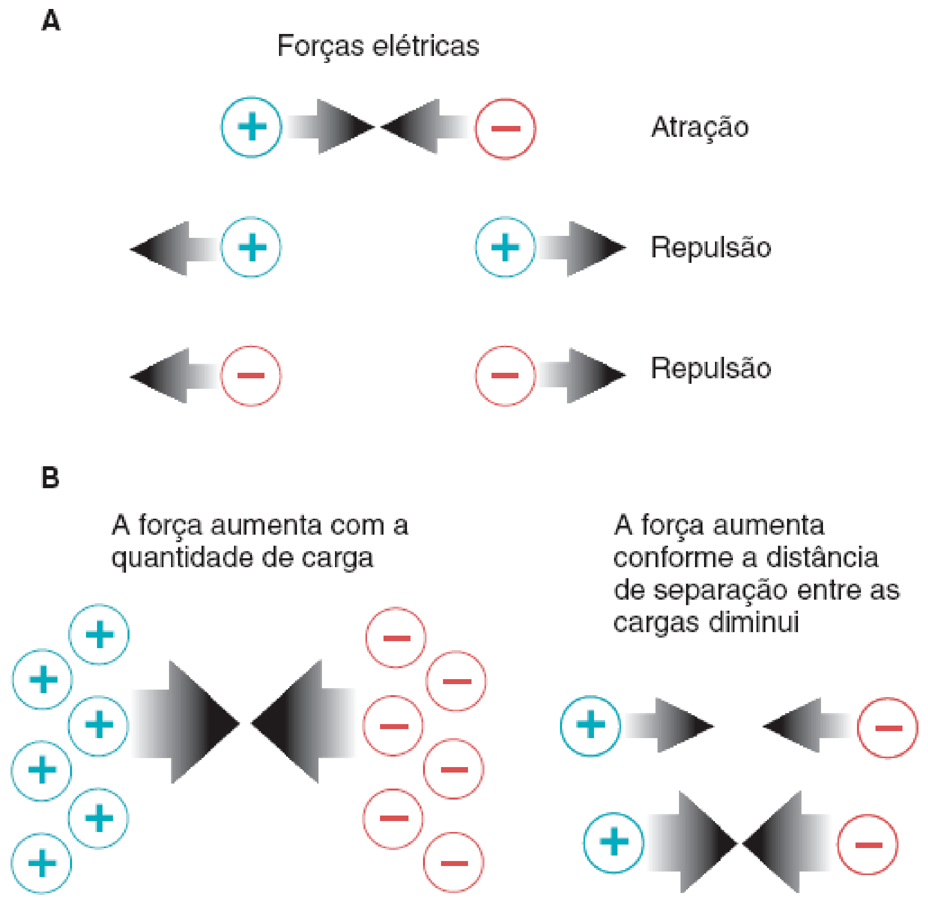


Figura 6.7 A. Tipos de interações elétricas. **B.** Efeitos sobre as forças elétricas de quantidade e distância entre as cargas elétricas.

Materiais com alta resistência elétrica reduzem o fluxo da corrente e são conhecidos como isolantes. Os materiais que apresentam baixa resistência permitem o rápido fluxo da corrente e são chamados de condutores.

A água que contém íons dissolvidos é um condutor relativamente bom de eletricidade porque os íons podem carrear a corrente. De acordo com o que observamos, os líquidos intracelular e extracelular contêm muitos íons e podem, portanto, transportar corrente. Os lipídios, no entanto, contêm muito poucos grupos carregados e não podem carrear corrente. Sendo assim, as camadas lipídicas da membrana plasmática são regiões de alta resistência elétrica que separam o líquido intracelular do extracelular, dois compartimentos aquosos de baixa resistência.

6.6 Potencial de repouso da membrana

Em repouso, os neurônios apresentam diferença de potencial através de suas membranas plasmáticas, com o interior da célula negativamente carregado em relação ao exterior (Figura 6.8). Esse potencial é o **potencial de repouso da membrana** (abreviação: Vm).

Por convenção, o líquido extracelular é designado o ponto de referência da voltagem, e a polaridade (positiva ou negativa) do potencial de membrana é aquela do sinal da carga em excesso no interior da célula por comparação. Por exemplo, se o líquido intracelular apresentar excesso de carga elétrica negativa e a diferença de potencial através da membrana é de 70 mV, dizemos que o potencial de membrana é de –70 mV (interior com relação ao exterior). Não esqueça que volts é a medida da *diferença* de carga elétrica pela membrana; Vm de –70 mV nada diz sobre o número absoluto de cargas elétricas negativas e positivas que existem nos dois lados de uma membrana.

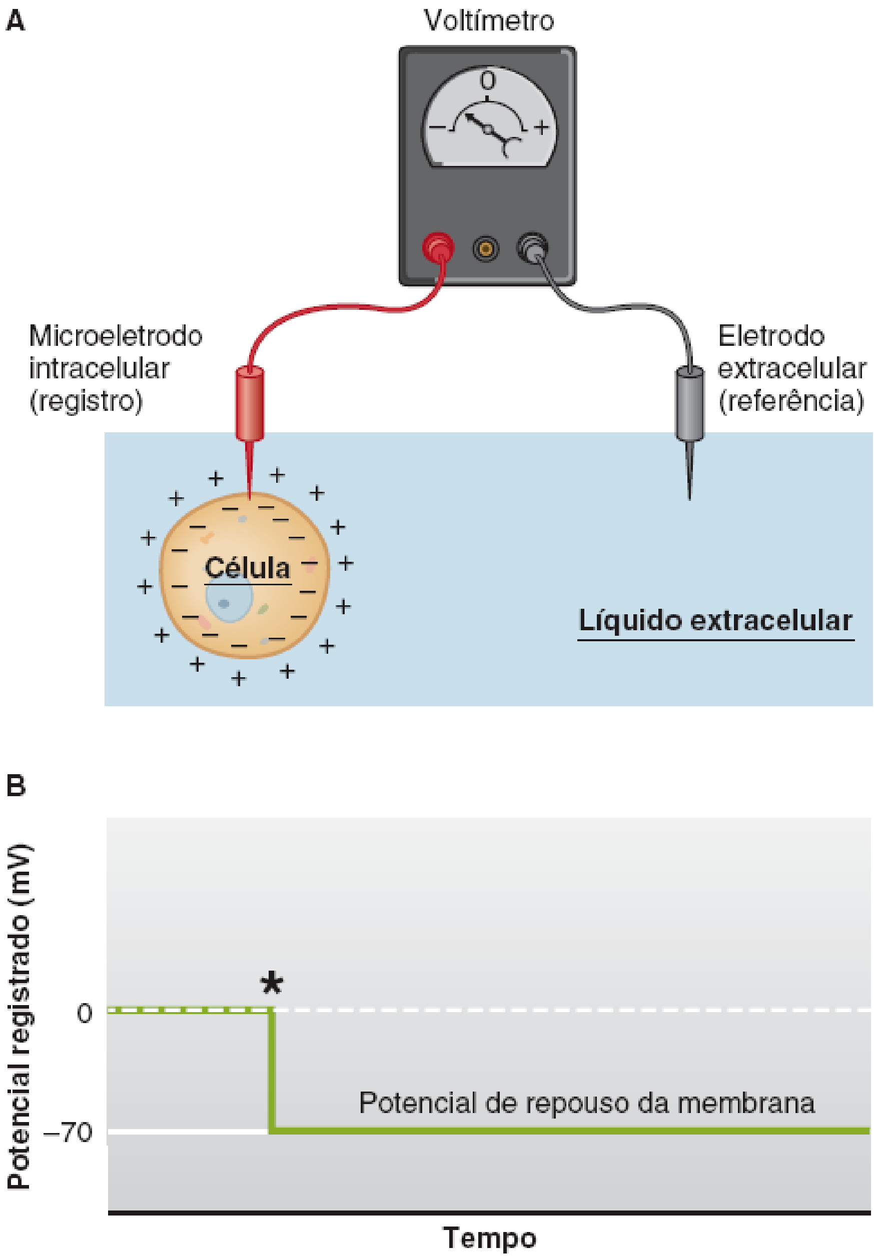


Figura 6.8 A. Aparelho para medida de potenciais de membrana. O voltímetro registra a diferença entre os eletrodos intracelular e extracelular. **B.** Diferença de potencial entre os dois lados da membrana plasmática conforme medição por um microeletrodo intracelular. O asterisco indica o momento em que o eletrodo entrou na célula.

Natureza e magnitude do potencial de repouso da membrana

A magnitude do potencial de repouso da membrana nos neurônios geralmente se encontra entre −40 e −90 mV. O potencial de repouso da membrana mantém-se constante a não ser que alterações na corrente elétrica mudem o potencial. Por definição, a célula nessas condições não estaria mais em "repouso".

O potencial de repouso da membrana existe por conta de um minúsculo excesso de íons negativos no interior da célula e um excesso de íons positivos fora dela. As cargas elétricas negativas excessivas são atraídas para as cargas elétricas positivas em excesso fora da célula e vice-versa. Desse modo, as cargas elétricas em excesso (íons) se unem em uma fina camada coesa contra as superfícies interna e externa da membrana plasmática (**Figura 6.9**), enquanto a maior parte do líquido intracelular e extracelular permanece neutra do ponto de vista elétrico. Diferentemente da representação diagramática da Figura 6.9, a quantidade de cargas elétricas positivas e negativas que precisam ser separadas por uma membrana para criar o potencial é, na verdade, uma fração infinitesimal da quantidade total de cargas elétricas nos dois compartimentos.

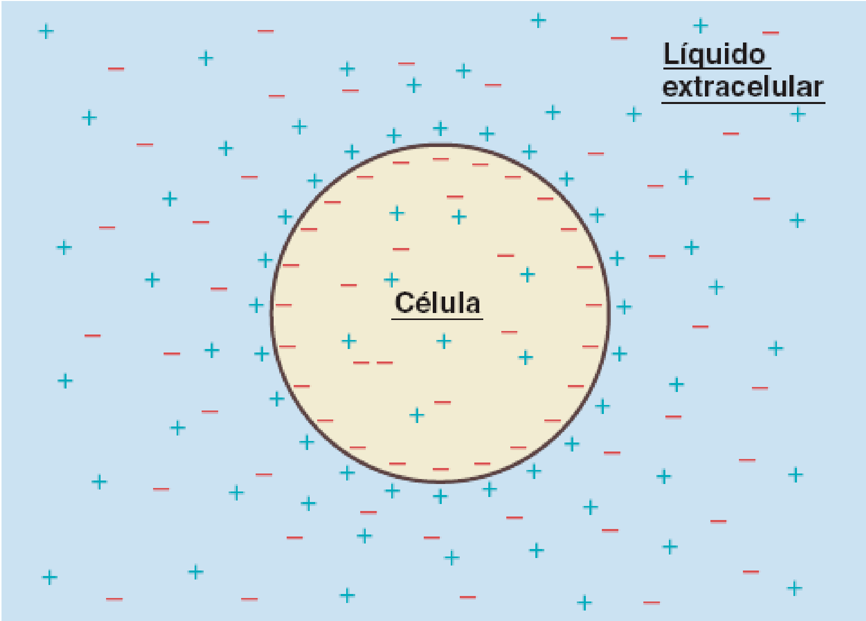


Figura 6.9 O excesso de cargas elétricas positivas fora da célula e o excesso de cargas elétricas negativas intracelulares se juntam em uma camada coesa contra a membrana plasmática. Na verdade, essas cargas elétricas em excesso são apenas uma fração extremamente pequena da quantidade total de íons dentro e fora da célula.

O **Quadro 6.2** lista as concentrações dos íons sódio, potássio e cloreto no líquido extracelular e intracelular de um neurônio representativo. Cada um desses íons apresenta diferença de concentração entre o interior e o exterior da célula de 10 a 30 vezes. Embora este quadro pareça contradizer nossa explicação anterior de que a maior parte dos líquidos intracelular e extracelular é eletricamente neutra, existem muitos outros íons não listados, os quais incluem Mg^{2+}, Ca^{2+}, H^+, HCO_3^-, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-} e compostos orgânicos ionizados, os quais incluem aminoácidos e proteínas.

Quando todos os íons são contabilizados, cada solução é, de fato, eletricamente neutra. Dos íons que conseguem fluir através da membrana e influenciar seu potencial elétrico, os íons Na^+, K^+ e Cl^- têm as concentrações mais elevadas, e a permeabilidade da membrana a cada um deles é determinada de modo independente. Em geral, Na^+ e K^+ fazem as mais importantes contribuições para a geração do potencial de repouso da membrana, no entanto, em algumas células, o Cl^- também é um fator. Observe que as concentrações de Na^+ e Cl^- são menores dentro da célula e que a concentração de K^+ é maior no interior da célula. As diferenças de concentração entre Na^+ e K^+ são determinadas pela ação da bomba sódio/potássio ATPase (Na^+/K^+ ATPase, Capítulo 4) que bombeia Na^+ para fora da célula e K^+ para dentro. O motivo da variação da distribuição de Cl^- entre os tipos de células será descrito mais adiante.

Quadro 6.2 **Distribuição dos principais íons móveis através da membrana plasmática de um neurônio típico.**

	Concentração (mmol/ℓ)	
Íon	**Extracelular**	**Intracelular**
Na^+	145	15
Cl^-	100	7*
K^+	5	150

Uma medida mais acurada da força eletromotriz pode ser obtida pelo uso de uma medida chamada de miliequivalentes/ℓ (mEq/ℓ), o que contribui para a valência iônica. Uma vez que todos os íons deste quadro apresentam valência de 1, o mEq/ℓ é o mesmo que a concentração em mmol/ℓ

*A concentração intracelular de Cl2 varia significativamente entre os neurônios devido às diferenças na expressão de transportadores e canais membranares.

A magnitude do potencial de repouso de membrana depende principalmente de dois fatores: (1) das diferenças nas concentrações iônicas específicas nos líquidos intracelular e extracelular; (2) das diferenças na permeabilidade da membrana aos vários íons, o que reflete a quantidade de canais abertos para os diferentes íons na membrana plasmática. Um terceiro fator, uma contribuição direta das bombas iônicas, possui papel menor. Cada um deles será examinado com detalhes.

Contribuição das diferenças de concentração iônica

Para entender como as diferenças de concentração de Na^+ e K^+ criam potenciais de membrana, em primeiro lugar, considere o que acontece quando a membrana é permeável (possui canais abertos) a apenas um íon (**Figura 6.10**). Nessa situação hipotética, imagine que a membrana contém canais de K^+, e não de Na^+ ou Cl^-. A princípio, o compartimento 1 contém 0,15 M de NaCl, o

compartimento 2 contém 0,15 M de KCl e nenhum deslocamento iônico ocorre porque os canais estão fechados (**Figura 6.10A**). Não há diferença de potencial pela membrana porque os dois compartimentos contêm quantidades iguais de íons positivos e negativos. Os íons positivos são diferentes – Na^+ e K^+, porém a quantidade *total* de íons positivos nos dois compartimentos é a mesma e cada íon positivo se equilibra com um íon cloreto.

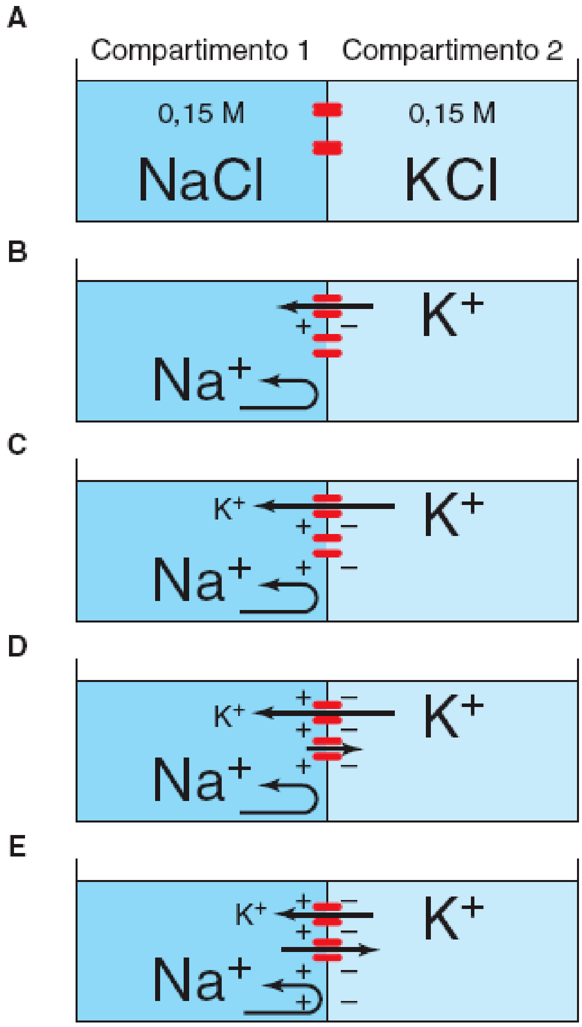


Figura 6.10 Geração de um potencial através de uma membrana decorrente da difusão de K^+ pelos canais de K^+ (vermelho). As setas representam deslocamentos iônicos; como na Figura 4.3, o comprimento da seta reflete a magnitude do fluxo. Para obter a explanação completa dos passos A–E, leia o texto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Na organização desse experimento, 0,15 mol de NaCl foi colocado no compartimento 1, 0,15 moles de KCl foi colocado no compartimento 2 e cada compartimento apresenta o volume de 1 ℓ. Qual é a concentração aproximada de soluto total em cada compartimento no equilíbrio (*i. e.*, no painel **E**)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Entretanto, se esses canais de K^+ forem abertos, K^+ se difunde de acordo com seu gradiente de concentração do compartimento 2 para o compartimento 1 (**Figura 6.10B**). Os íons sódio não serão capazes de se deslocar pela membrana. Depois de alguns íons potássio terem passado para o compartimento 1, esse compartimento terá excesso de carga elétrica positiva, deixando para trás o excesso de carga elétrica negativa no compartimento 2 (**Figura 6.10C**). Assim, uma diferença de potencial é criada através da membrana.

Isso introduz outro importante fator que pode causar deslocamento efetivo de íons através de uma membrana: o potencial elétrico. Conforme o compartimento 1 vai se tornando cada vez mais positivo e o compartimento 2 cada vez mais negativo, a diferença do potencial de membrana começa a influenciar o deslocamento dos íons potássio. A carga elétrica negativa do compartimento 2 tende a atraí-los de volta ao seu compartimento original e a carga elétrica positiva do compartimento 1 tende a repeli-los do compartimento 1 (**Figura 6.10D**).

Em outras palavras, usando a terminologia introduzida no Capítulo 4, existe um gradiente eletroquímico através da membrana para todos os íons. Uma vez que o fluxo ou deslocamento de íons decorrente do gradiente de concentração de K^+ é maior que o fluxo promovido pelo potencial de membrana, o fluxo *efetivo* de K^+ ocorrerá do compartimento 2 para o 1 (ver Figura 6.10D) e o potencial de membrana aumentará progressivamente. Entretanto, eventualmente, o potencial de membrana acaba se tornando

negativo o suficiente para produzir um fluxo igual, porém de sentido oposto ao fluxo produzido pelo gradiente de concentração (**Figura 6.10E**). O potencial de membrana em que esses dois fluxos se tornam iguais em magnitude, porém de sentido oposto, é chamado de **potencial de equilíbrio** do íon – no caso K^+. No potencial de equilíbrio de um íon, não há movimento *efetivo* do íon porque os fluxos opostos são iguais, e o potencial não sofre alteração adicional. Observe na Figura 6.10 que, uma vez que inicialmente existia um gradiente de concentração e havia canais abertos para K^+, um potencial de membrana era automaticamente gerado. Vale enfatizar que a quantidade de íons que cruza a membrana para estabelecer esse potencial de equilíbrio é insignificante em comparação à quantidade original existente no compartimento 2, logo, não há alteração significativa na concentração de K^+ nos dois compartimentos entre a etapa A e a etapa E.

A magnitude do potencial de equilíbrio (em mV) de qualquer tipo de íon depende do gradiente de concentração desse íon através da membrana. Se as concentrações nos dois lados fossem iguais, o fluxo efetivo seria zero e o potencial de equilíbrio seria também zero. Quanto maior o gradiente de concentração, maior o potencial de equilíbrio, pois um deslocamento iônico maior, eletricamente impulsionado, será necessário para equilibrar o movimento causado pela diferença de concentração.

Agora, consideremos a situação na qual a membrana que separa os dois compartimentos seja substituída por uma que contenha apenas canais de Na^+. Uma situação paralela vai ocorrer (**Figura 6.11**). Os íons sódio (Na^+) vão, a princípio, se deslocar do compartimento 1 para o 2. Quando o compartimento 2 estiver positivo em relação ao compartimento 1, a diferença de carga elétrica através da membrana vai começar a impulsionar Na^+ do compartimento 2 de volta para o compartimento 1 e, por fim, o deslocamento efetivo de Na^+ vai cessar. Mais uma vez, no potencial de equilíbrio, o deslocamento iônico decorrente do gradiente de concentração é igual, porém oposto, ao deslocamento causado pelo gradiente elétrico, e uma quantidade insignificante de íons sódio efetivamente se desloca para atingir esse estado.

Desse modo, o potencial de equilíbrio de um íon pode ser diferente em magnitude *e* sentido do potencial de equilíbrio de outros íons, dependendo dos gradientes de concentração entre os compartimentos intracelular e extracelular de cada íon.

Existe uma maneira de prever a força elétrica necessária para equilibrar de maneira exata a tendência de um íon a se difundir a favor do seu gradiente de concentração? Como esses dois fatores estão matematicamente relacionados? Verifica-se que se o gradiente de concentração de qualquer íon for conhecido, o potencial de equilíbrio daquele íon pode ser calculado pela equação de Nernst.

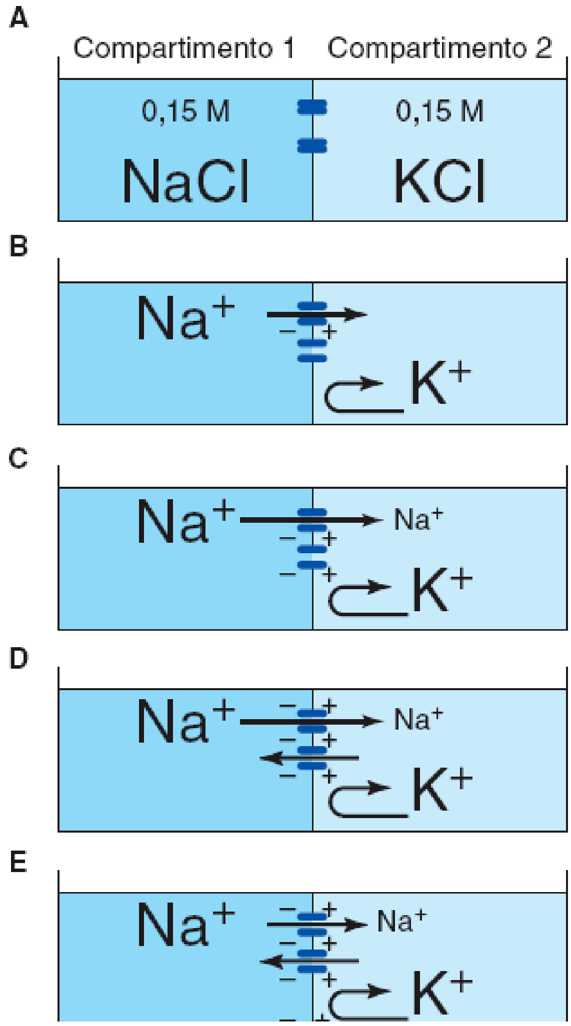


Figura 6.11 Geração de um potencial através de uma membrana em decorrência da difusão de Na^+ através dos canais de Na^+ (azul). As setas representam os deslocamentos iônicos; como na Figura 4.3, o comprimento da seta indica a magnitude do fluxo. O número de íons sódio que atravessam a membrana é tão pequeno que as concentrações iônicas não mudam de maneira significativa da etapa **A** para **E**. Leia o texto para obter uma explanação completa.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Neste sistema hipotético, quais seriam as concentrações de cada íon em equilíbrio (painel **E**) se houver canais abertos tanto para Na^+ quanto K^+?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A **equação de Nernst** descreve o potencial de equilíbrio de qualquer íon – isto é, o potencial elétrico necessário para equilibrar um determinado gradiente de concentração iônico através de uma membrana, de forma que o fluxo efetivo do íon seja zero. A equação de Nernst é:

$$E_{\text{íon}} = \frac{61}{Z} \log \left(\frac{C_{\text{ext}}}{C_{\text{int}}} \right)$$

Em que

$E_{\text{íon}} =$ potencial de equilíbrio de um determinado íon, em mV

$C_{\text{int}} =$ concentração intracelular do íon

$C_{\text{ext}} =$ concentração extracelular do íon

$Z =$ valência do íon

$61 =$ um valor constante que leva em consideração a constante universal do gás, a temperatura (37°C em todos os exemplos) e a constante elétrica de Faraday.

Usando os gradientes de concentração do Quadro 6.2, os potenciais de equilíbrio de Na^+ (E_{Na}) e K^+ (E_K) são:

$$E_{Na} = \frac{61}{+1} \log \left(\frac{145}{15} \right) = +60 \text{ mV}$$

$$E_{K} = \frac{61}{+1} \log \left(\frac{5}{150} \right) = -90 \text{ mV}$$

Dessa forma, nessas concentrações típicas, o fluxo de Na^+ pelos canais abertos tende a levar o potencial de membrana para +60 mV, enquanto o fluxo de K^+ o leva para –90 mV. Se os gradientes de concentração mudam, os potenciais de equilíbrio também mudam.

As situações hipotéticas apresentadas nas Figuras 6.10 e 6.11 são úteis para compreender como cada íon permeável, como Na^+ e K^+, influencia o potencial de membrana. Entretanto, não esqueça de que as células reais são muito mais complicadas. Muitas moléculas com carga elétrica contribuem para as propriedades elétricas gerais das membranas celulares. Por exemplo, as células reais raramente são permeáveis a apenas um íon por vez, o que veremos a seguir.

Contribuição das diferentes permeabilidades iônicas

Quando canais para mais de um tipo de íon estão abertos na membrana ao mesmo tempo, as permeabilidades e os gradientes de concentração de todos os íons precisam ser considerados no cálculo do potencial de membrana. Para um determinado gradiente de concentração, quanto maior a permeabilidade da membrana a um tipo de íon, maior a contribuição desse íon para o potencial de membrana. Dados os gradientes de concentração e as permeabilidades relativas de membrana (P_{ion}) para Na^+, K^+ e Cl^-, o potencial de repouso de uma membrana (V_m) pode ser calculado pela **equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)**:

$$V_m = 61 \log \frac{P_K [K_{\text{ext}}] + P_{Na} [Na_{\text{ext}}] + P_{Cl} [Cl_{\text{int}}]}{P_K [K_{\text{int}}] + P_{Na} [Na_{\text{int}}] + P_{Cl} [Cl_{\text{ext}}]}$$

A equação de GHK é essencialmente uma versão expandida da equação de Nernst, a qual leva em consideração as permeabilidades iônicas individuais. Na verdade, tornar as permeabilidades de quaisquer dois íons iguais a zero define o potencial de equilíbrio para o íon restante. Observe que as concentrações de Cl^- são invertidas quando comparadas às do Na^+e K^+ (a concentração interior está no numerador e a do exterior no denominador) porque Cl^- é um ânion e seu movimento exerce o efeito oposto sobre o potencial de membrana. Permeabilidades e gradientes iônicos variam amplamente nas diferentes células excitáveis do corpo humano e de outros animais, e, ainda assim, a equação de GHK pode ser usada para determinar o potencial de repouso de membrana de qualquer célula se as condições forem conhecidas. Por exemplo, se os valores da permeabilidade

relativa de uma célula forem $P_K = 1$, $P_{Na} = 0{,}04$ e $P_{Cl} = 0{,}45$ e as concentrações iônicas forem iguais àquelas listadas no Quadro 6.2, o potencial de membrana de repouso seria:

$$V_m = 61 \log \frac{(1)(5) + (0{,}04)(145) + (0{,}45)(7)}{(1)(150) + (0{,}04)(15) + (0{,}45)(100)} = -70 \text{ mV}$$

As contribuições do Na^+, K^+ e Cl^- para o potencial de membrana geral são, desse modo, uma função dos seus gradientes de concentração e permeabilidades relativas. Os gradientes de concentração determinam seus potenciais de equilíbrio, e a permeabilidade relativa define o quão fortemente o potencial de membrana de repouso é influenciado para esses potenciais. Nos neurônios dos mamíferos, a permeabilidade ao K^+ pode ser 100 vezes maior que para Na^+ e Cl^-, logo os potenciais de repouso de membrana dos neurônios se encontram, em geral, bastante perto do potencial de equilíbrio de K^+ (**Figura 6.12**). O valor do potencial de equilíbrio de Cl^- também está próximo do potencial de membrana de repouso em muitos neurônios, mas, por motivos que vamos abordar mais adiante, o Cl^- tem, na realidade, importância mínima na determinação dos potenciais de repouso de membrana dos neurônios quando comparado ao Na^+ e K^+.

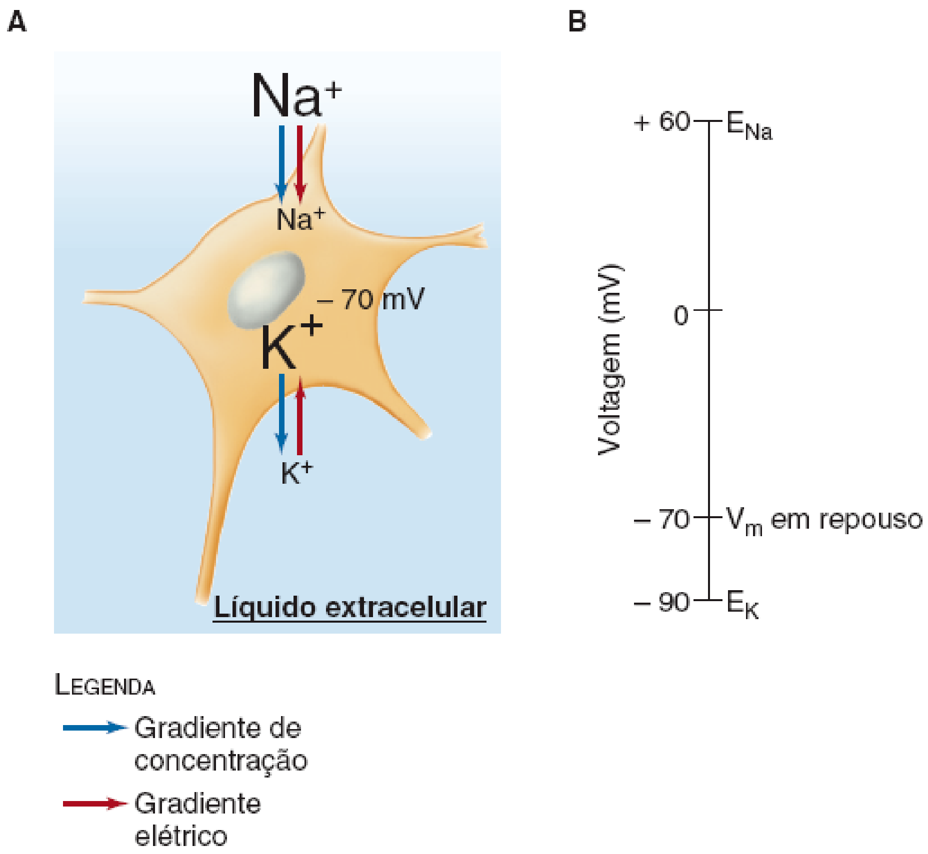


Figura 6.12 Forças que influenciam os íons sódio e potássio no potencial de repouso de membrana (V_m). **A.** No potencial de repouso de membrana de –70 mV, tanto os gradientes elétrico como os de concentração favorecem o deslocamento para dentro de Na^+, enquanto os gradientes elétricos e de concentração para o K^+ têm sentidos opostos. **B.** A maior permeabilidade e movimento de K^+ mantêm o potencial de repouso de membrana em valor próximo ao E_K.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A diminuição da $[K^+]$ do líquido intracelular de um neurônio em 1 mM teria o mesmo efeito sobre o potencial de repouso de membrana que a elevação da $[K^+]$ do líquido extracelular em 1 mM?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

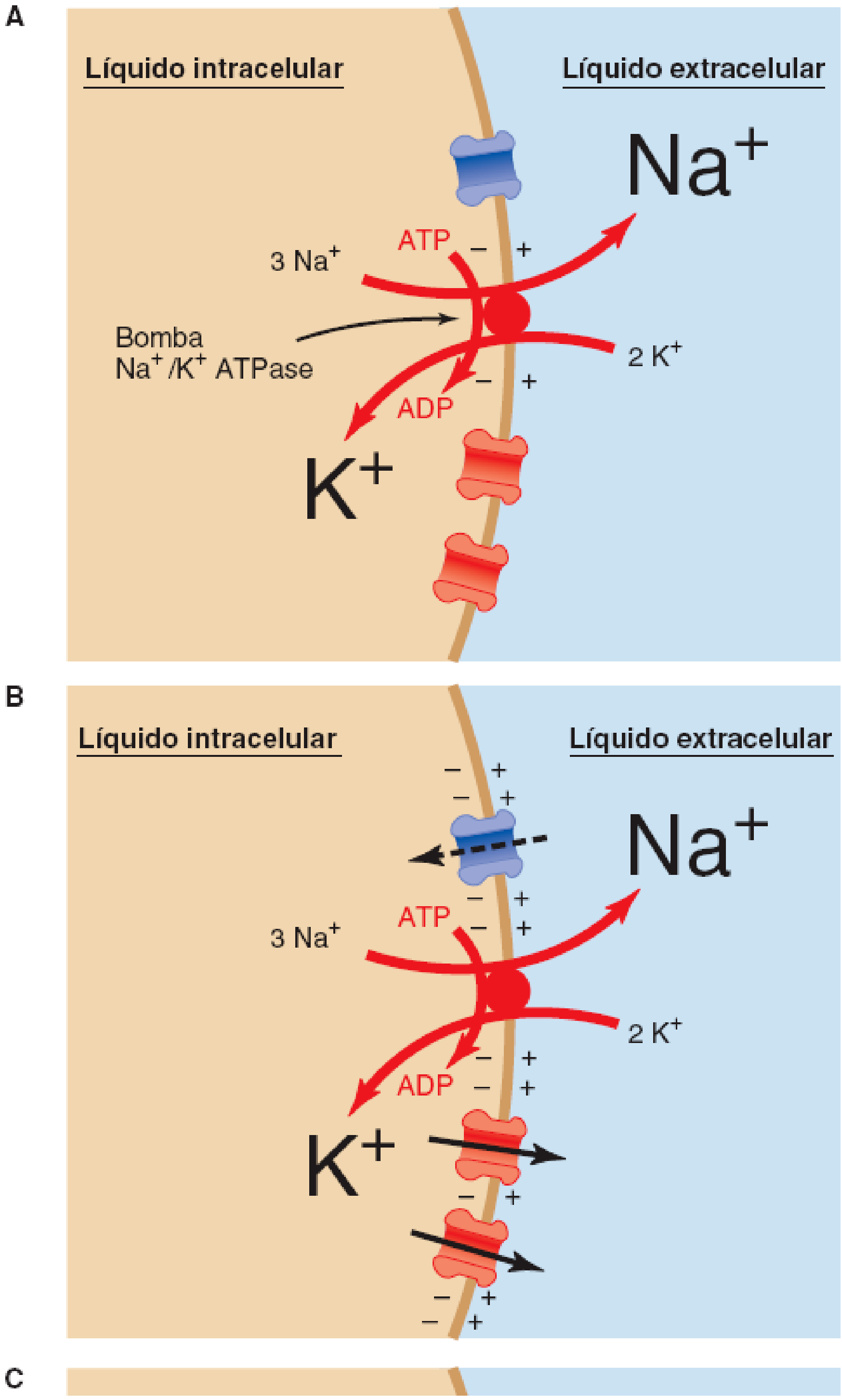
Em resumo, o potencial de repouso é gerado através da membrana plasmática em grande parte devido ao movimento de K^+ para fora da célula a favor de seu gradiente de concentração através de canais de K^+ constitutivamente abertos (chamados de **canais passivos**, ou sem comportas, para distingui-los dos canais controlados por comportas). Isso torna o interior da célula negativo em relação ao exterior. Mesmo que o fluxo de K^+ tenha mais impacto sobre o potencial de repouso de membrana do que o fluxo de Na^+, o potencial de repouso de membrana não é *igual* ao potencial de equilíbrio de K^+ porque ter uma quantidade pequena de canais passivos abertos para Na^+ puxa o potencial de membrana ligeiramente para o potencial de equilíbrio do Na^+. Assim, no potencial de repouso de membrana, os canais iônicos permitem o movimento efetivo tanto de Na^+ para dentro da célula quanto de K^+ para fora da célula.

Ao longo do tempo, as concentrações intracelulares dos íons sódio e potássio não mudam, entretanto, por conta da ação da bomba Na^+/K^+ ATPase. Na célula em repouso, a quantidade de íons que a bomba movimenta é igual aos íons que se deslocam a favor de seus gradientes eletroquímicos. Desde que os gradientes de concentração permaneçam estáveis e as permeabilidades iônicas da membrana plasmática não mudem, o potencial elétrico pela membrana em repouso também permanecerá constante.

Contribuição das bombas iônicas

Até agora, descrevemos o potencial de membrana como decorrente exclusiva e diretamente do deslocamento passivo de íons a favor de seus gradientes eletroquímicos, com os gradientes de concentração mantidos pelas bombas membranares. Entretanto, a bomba Na^+/K^+ ATPase não apenas mantém os gradientes de concentração desses íons, como também os estabelece em primeiro lugar. Além disso, no entanto, a bomba ajuda a determinar o potencial de membrana de maneira mais direta. Na verdade, as bombas Na^+/K^+ ATPase deslocam 3 Na^+ para fora da célula para cada 2 K^+ que levam para dentro. Esse transporte desigual de íons positivos torna o interior da célula mais negativo do que a difusão iônica sozinha conseguiria. Quando uma bomba desloca carga elétrica efetiva pela membrana e contribui diretamente para o potencial de membrana, isso é conhecido como **bomba eletrogênica**.

Na maioria das células, a contribuição eletrogênica para o potencial de membrana é bastante pequena. Mesmo que a contribuição eletrogênica da bomba Na^+/K^+ ATPase seja pequena, a bomba sempre faz uma contribuição *indireta* essencial para o potencial de membrana porque mantém os gradientes de concentração que resultam em difusão iônica e separação de carga.



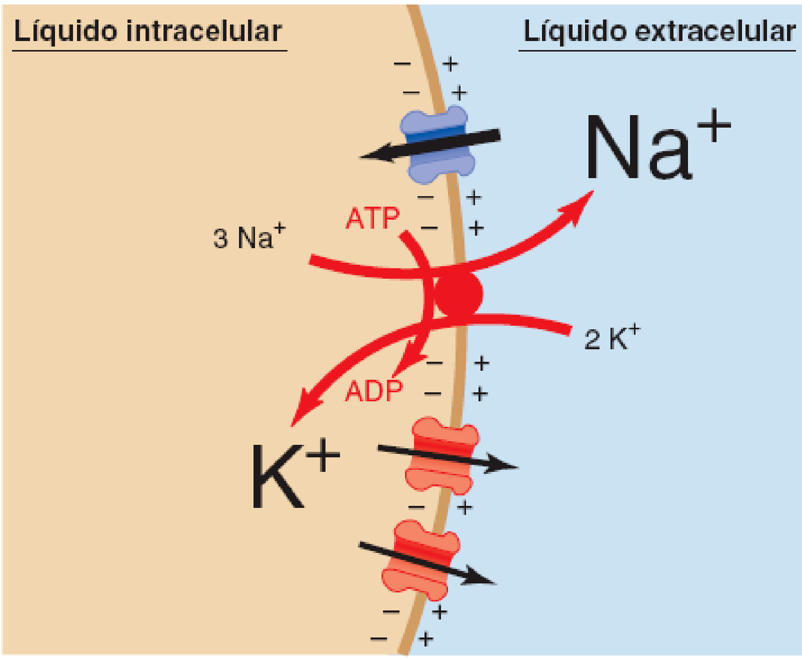


Figura 6.13 Resumo das etapas que estabelecem o potencial de membrana de repouso. **A.** Uma bomba Na^+/K^+ ATPase estabelece os gradientes de concentração e gera um pequeno potencial negativo. **B.** O movimento efetivo de K^+ maior do que de Na^+ torna o potencial de membrana mais negativo no interior da célula. **C.** No potencial de repouso de membrana negativo e estável, os fluxos de íons pelos canais e pela bomba balanceiam-se um em relação ao outro.

Resumo do desenvolvimento de um potencial de repouso de membrana

A **Figura 6.13** resume o desenvolvimento de um potencial de repouso de membrana em três etapas conceituais. Primeiro, a ação da bomba Na^+/K^+ ATPase determina os gradientes de concentração de Na^+ e K^+ (**Figura 6.13A**). Esses gradientes de concentração estabelecem os potenciais de equilíbrio dos dois íons – isto é, o valor a qual cada íon levaria o potencial de membrana se fosse o único íon que extravasa. Simultaneamente, a bomba exerce um pequeno efeito eletrogênico sobre a membrana devido ao fato de que três Na^+ são bombeados para fora a cada dois K^+ bombeados para dentro. A etapa seguinte mostra que, a princípio, existe um fluxo maior de K^+ para fora da célula do que de Na^+ para dentro (**Figura 6.13B**) porque na membrana em repouso há maior permeabilidade (mais canais passivos) ao K^+ do que Na^+. Uma vez que há efluxo efetivo maior que influxo de íons positivos durante essa etapa, um importante potencial de membrana negativo se desenvolve, com o valor se aproximando daquele do potencial de equilíbrio de K^+. No neurônio em repouso estacionário, o fluxo de íons pela membrana atinge o equilíbrio dinâmico (**Figura 6.13C**). Visto que o potencial de membrana não é igual ao potencial de equilíbrio de nenhum dos dois íons, há um pequeno, porém constante, vazamento de Na^+ para dentro da célula e de K^+ para fora da célula. Os gradientes de concentração não se dissipam ao longo do tempo, entretanto, porque o movimento iônico promovido pela bomba Na^+/K^+ ATPase equilibra exatamente a velocidade dos íons no sentido oposto.

Agora, voltemos ao comportamento dos íons cloreto nas células excitáveis. As membranas plasmáticas de muitas células também apresentam canais de Cl^-, no entanto não contêm bombas de íon cloreto. Portanto, nessas células, as concentrações de Cl^- simplesmente vão mudando até o potencial de equilíbrio de Cl^- se igualar ao potencial de repouso da membrana. Em outras palavras, o potencial de membrana negativo determinado pelo Na^+ e K^+ desloca Cl^- para fora da célula e a concentração de Cl^- dentro da célula torna-se menor que o do lado externo. Esse gradiente de concentração promove a difusão de Cl^- de volta à célula que exatamente se opõe ao movimento para fora por conta do potencial elétrico.

Em contrapartida, algumas células possuem um sistema de transporte ativo não eletrogênico que desloca Cl^- para fora da célula, gerando um forte gradiente de concentração. Nessas células, o potencial de equilíbrio de Cl^- é negativo em relação ao potencial de repouso de membrana, e a difusão efetiva de Cl^- para dentro da célula contribui para o excesso intracelular de carga elétrica negativa; isto é, a difusão efetiva de Cl^- torna o potencial de membrana mais negativo do que ele seria se apenas Na^+ e K^+ estivessem envolvidos.

6.7 Potenciais graduados e potenciais de ação

Acabamos de aprender que todas as células apresentam um potencial de repouso de membrana devido à existência de bombas iônicas, gradientes de concentração iônica e canais passivos (*leaky channels*) na membrana celular. Além disso, entretanto, algumas células demonstram outro grupo de canais iônicos com comportas (*gates*) que podem ser abertos ou fechados sob certas condições. Tais canais conferem à célula a capacidade de produzir sinais elétricos que podem transmitir informações entre as diferentes regiões da membrana. Essa propriedade é conhecida como **excitabilidade**, e tais membranas são chamadas de **membranas excitáveis**. Células desse tipo englobam todos os neurônios e células musculares. Os sinais elétricos ocorrem de

duas formas: potenciais graduados ou potenciais de ação. Os potenciais graduados são importantes para a sinalização a curtas distâncias, enquanto os potenciais de ação são sinais de longa distância particularmente importantes nas membranas das células neuronais e musculares.

Os termos *despolarização*, *repolarização* e *hiperpolarização* são usados para descrever a direção das alterações no potencial de membrana com relação ao potencial de repouso em uma célula excitável (**Figura 6.14**). O potencial de repouso de membrana é "polarizado", o que significa simplesmente que o interior e o exterior da célula apresentam uma carga efetiva diferente. A membrana é **despolarizada** quando seu potencial se torna menos negativo (mais perto de zero) do que o nível de repouso. ***Overshoot*** (sobre-efeito) refere-se à inversão da polaridade do potencial de membrana – isto é, quando o interior de uma célula se torna positivo em relação ao exterior. Quando um potencial de membrana que foi despolarizado retorna ao valor de repouso, isso chama-se **repolarização**. A membrana é **hiperpolarizada** quando o potencial é mais negativo do que o nível de repouso.

As mudanças no potencial de membrana que o neurônio usa como sinais ocorrem por conta das alterações na permeabilidade da membrana celular aos íons. Lembre-se do Capítulo 4, o qual explica que os canais iônicos com comportas, em uma membrana, podem ser abertos ou fechados por estímulos mecânicos, elétricos ou químicos. Quando um neurônio recebe um sinal químico de um neurônio vizinho, por exemplo, alguns canais com comportas se abrem, permitindo maior corrente iônica pela membrana. O deslocamento maior de íons a favor de seu gradiente eletroquímico altera o potencial de membrana de forma que ele fica despolarizado ou hiperpolarizado em relação ao estado de repouso. Veremos que características particulares desses canais iônicos que possuem comportas determinam a natureza do sinal elétrico gerado.

Potenciais graduados

Potenciais graduados são alterações no potencial de membrana confinadas a uma região relativamente pequena da membrana plasmática. Em geral, são produzidos quando alguma alteração específica no ambiente celular atua em uma região especializada da membrana. São chamados de potenciais graduados simplesmente porque a magnitude da alteração do potencial pode variar (é "graduado"). Os potenciais graduados recebem diversas nomenclaturas relacionadas ao local do potencial ou à função que desempenham – por exemplo, potencial receptor, potencial sináptico e potencial marca-passo são diferentes tipos de potenciais graduados (**Quadro 6.3**).

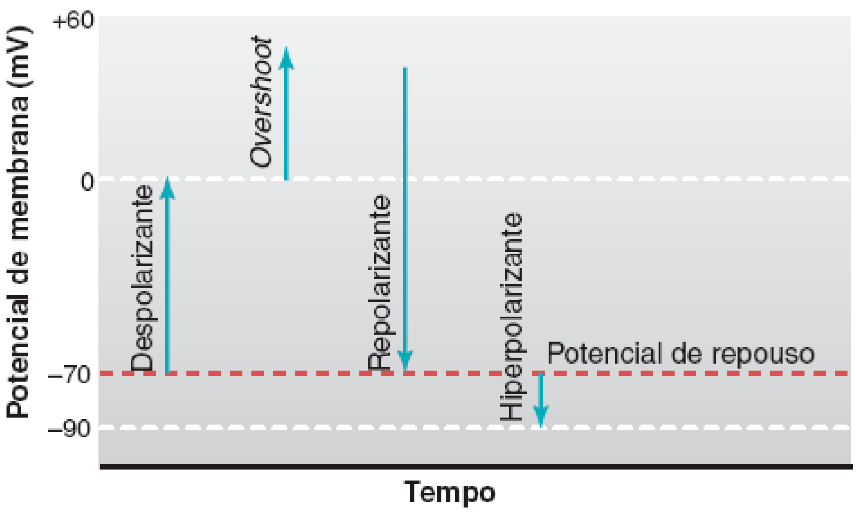


Figura 6.14 Alterações de despolarização, repolarização, hiperpolarização e *overshoot* no potencial de membrana em relação ao potencial de repouso.

Sempre que um potencial graduado ocorre, cargas se deslocam entre o local de origem desse potencial e regiões adjacentes da membrana plasmática, as quais ainda se encontram no potencial de repouso. Na **Figura 6.15**, uma pequena região da membrana foi despolarizada pela aplicação transitória de um sinal químico, abrindo brevemente canais membranares de cátions e produzindo um potencial menos negativo do que aquele das áreas adjacentes. Cargas positivas dentro da célula (sobretudo íons K^+) vão se deslocar pelo líquido intracelular afastando-se da região despolarizada e no sentido das regiões em repouso mais negativas da membrana. Ao mesmo tempo, fora da célula, carga positiva vai se deslocar da região mais positiva da membrana em repouso para as regiões menos positivas que a despolarização acabou de criar. Observe que essa corrente local movimenta cargas positivas em direção ao local de despolarização ao longo do exterior da membrana e afastando-se do local de despolarização pelo interior da membrana. Assim, a despolarização se espalha para áreas adjacentes ao longo da membrana.

Quadro 6.3	Miniglossário dos termos que descrevem o potencial de membrana.
Potencial ou diferença de potencial	A diferença de voltagem entre dois pontos decorrente de cargas elétricas de sinal oposto separadas
Potencial de membrana	Diferença de voltagem entre o interior e o exterior da célula

Potencial de equilíbrio	A diferença de voltagem pela membrana que produz o fluxo de uma determinada espécie de íon que é igual, porém oposto, ao fluxo devido ao gradiente de concentração desse mesmo íon
Potencial de repouso de membrana	O potencial constante de uma célula não estimulada
Potencial graduado	Mudança do potencial de duração e amplitude variáveis, a qual é conduzida com decremento; não tem limiar ou período refratário
Potencial de ação	Uma breve despolarização tudo ou nada da membrana, a qual inverte a polaridade nos neurônios; apresenta um limiar e período refratário e é conduzido sem decremento
Potencial sináptico	Uma alteração no potencial graduado produzida no neurônio pós-sináptico em resposta à liberação de um neurotransmissor por uma terminação pré-sináptica; pode ser despolarizante (potencial excitatório pós-sináptico ou PEPS) ou hiperpolarizante (potencial inibitório pós-sináptico ou PIPS)
Potencial receptor	Um potencial graduado produzido nas terminações periféricas de neurônios aferentes (ou em células receptoras separadas) em resposta a um estímulo
Potencial marca-passo	Uma alteração do potencial graduado que ocorre de maneira espontânea em certas células especializadas
Potencial limiar	O potencial de membrana no qual um potencial de ação é iniciado

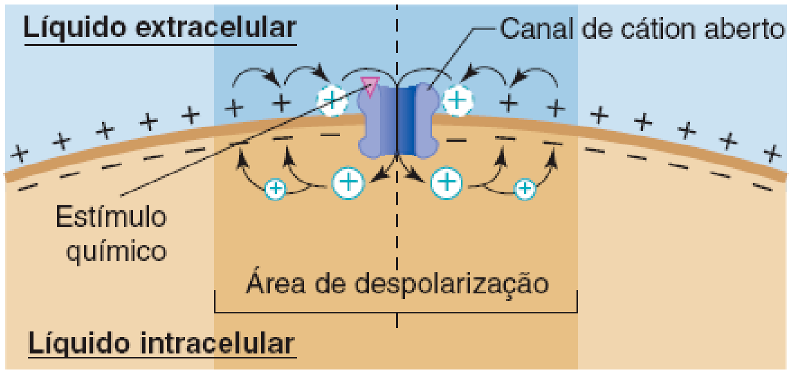


Figura 6.15 Despolarização e potencial graduado, causados por estímulo químico. A corrente positiva para dentro através de canais de cátion dependentes de ligante despolariza uma região da membrana e correntes locais espalham a despolarização para regiões adjacentes.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se o canal iônico dependente de ligante permitisse apenas o fluxo de K^+ para fora da célula, como esta figura seria diferente?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Dependendo do evento iniciador, os potenciais graduados podem ocorrer em direção à hiperpolarização ou à despolarização (**Figura 6.16A**), e sua magnitude está relacionada com a magnitude do evento iniciador (**Figura 6.16B**). Além do deslocamento de íons no interior e no exterior da célula, cargas se perdem pela membrana porque a membrana possui canais passivos abertos permeáveis a íons. O resultado disso é a diminuição da alteração do potencial de membrana com o aumento da distância do local inicial da alteração do potencial (**Figura 6.16C**). De fato, as membranas plasmáticas são tão permeáveis a íons que essas correntes morrem quase que completamente dentro de poucos milímetros do seu ponto de origem. Por conta disso, diz-se que a corrente local tem **decremento**: isto é, o fluxo de carga diminui com o aumento da distância a partir do local de origem do potencial graduado (**Figura 6.17**).

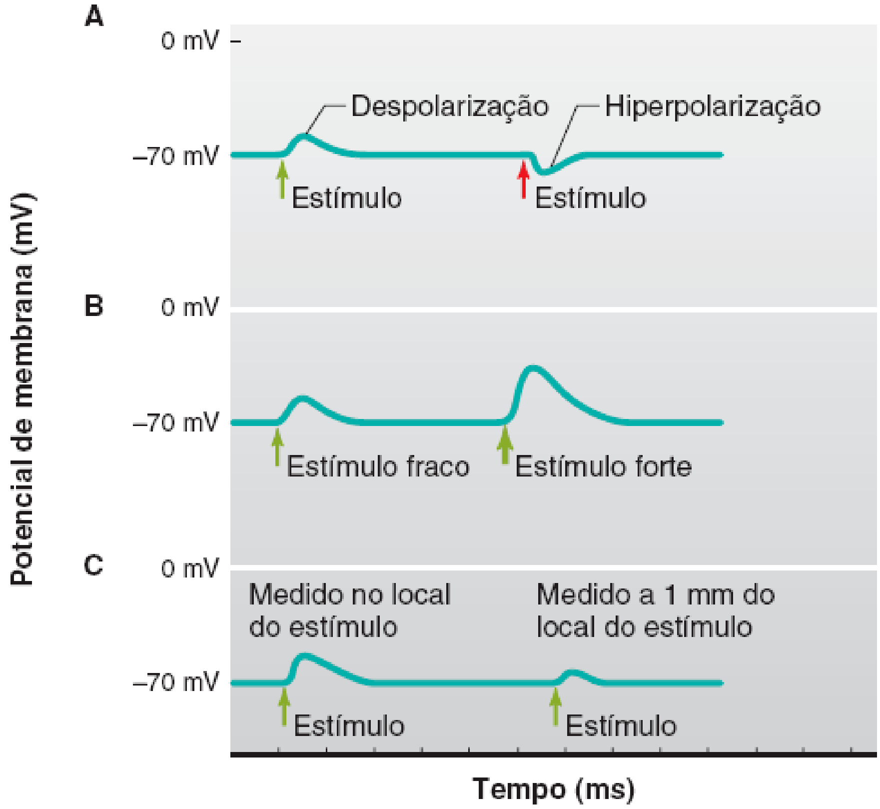


Figura 6.16 Potenciais graduados podem ser registrados em condições experimentais nas quais a força do estímulo pode variar. Tais experimentos mostram que os potenciais graduados podem ser despolarizantes ou hiperpolarizantes (**A**), podem variar de tamanho (**B**) e são conduzidos com decremento (**C**). Nesse exemplo, o potencial de membrana de repouso é –70 mV.

Uma vez que o sinal elétrico diminui com a distância, os potenciais graduados (e a corrente local que eles geram) podem atuar como sinais apenas por distâncias muitas curtas (alguns milímetros). Entretanto, se estímulos adicionais ocorrem antes que o potencial graduado tenha se desvanecido, eles podem se adicionar à despolarização causada pelo primeiro estímulo. Esse processo chamado de **somação** é particularmente importante para a sensibilidade, conforme discutiremos no Capítulo 7. Os potenciais graduados são os únicos meios de comunicação usados por alguns neurônios, enquanto em outros neurônios os potenciais graduados iniciam um tipo de sinal que percorre distâncias maiores, as quais descreveremos mais adiante.

Potenciais de ação

Os **potenciais de ação** são muito diferentes dos potenciais graduados. Constituem grandes alterações no potencial de membrana; o potencial de membrana pode mudar em até 100 mV. Por exemplo, uma célula pode se despolarizar de –70 a +30 mV e depois repolarizar-se de volta ao seu potencial de repouso. Em geral, os potenciais de ação são muito rápidos (1 a 4 milissegundos) e podem se repetir em frequências de diversas centenas por segundo. A propagação dos potenciais de ação pelo axônio é o mecanismo que o sistema nervoso usa para realizar a comunicação de uma célula a outra no decurso de longas distâncias.

Que propriedades dos canais iônicos os permitem gerar essas rápidas e grandes alterações no potencial de membrana e como esses potenciais de ação se propagam ao longo de uma membrana excitável? Essas perguntas serão abordadas nas seções seguintes.

Canais iônicos dependentes de voltagem. Conforme introduzido no Capítulo 4, há muitos tipos de canais iônicos e diversos mecanismos diferentes que regulam a abertura desses canais. Os **canais iônicos dependentes de ligantes** abrem em resposta à ligação com moléculas de sinalização (como mostrado na Figura 6.15) e os **canais iônicos mecanicamente controlados** se abrem em resposta à deformação física (estiramento) das membranas plasmáticas. Enquanto esses tipos de canais muitas vezes medeiam potenciais graduados que podem servir de estímulo iniciante de um potencial de ação, são os **canais iônicos dependentes de voltagem** que conferem à membrana a capacidade de sofrer potenciais de ação. Há dúzias de tipos diferentes de canais iônicos dependentes de voltagem, variando com o íon que conduzem (p. ex., Na^+, K^+, Ca^{2+} ou Cl^-) e com a maneira como se comportam frente às mudanças de voltagem da membrana. Por ora, vamos nos concentrar nos tipos particulares de canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem que medeiam a maioria dos potenciais de ação neuronais.

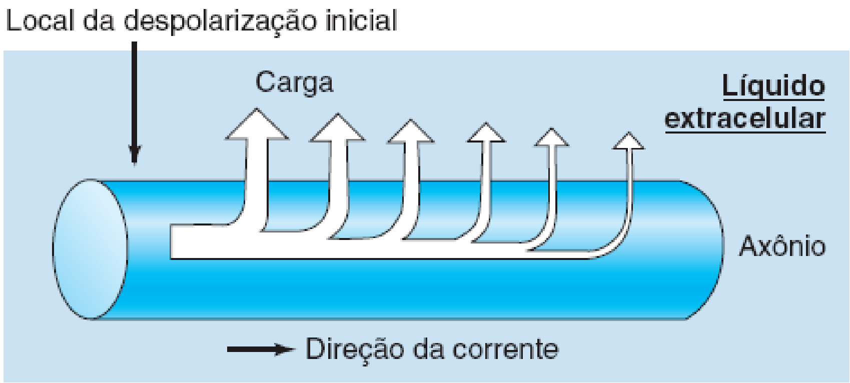


Figura 6.17 A passagem de carga (predominantemente K^+) pela membrana plasmática reduz a corrente local em pontos mais distantes ao longo da membrana a partir do local da despolarização inicial.

A **Figura 6.18** resume as características relevantes desses canais. Os canais de Na^+ e K^+ são similares no que concerne às sequências de resíduos de aminoácidos com cargas elétricas em suas estruturas que fazem com que os canais reversivelmente mudem de forma em resposta a alterações no potencial de membrana. Quando a membrana se encontra em potencial negativo (p. ex., no potencial de membrana de repouso), os dois tipos de canais tendem a fechar, enquanto a despolarização da membrana tende a abri-los. Duas diferenças-chave, entretanto, permitem que esses canais contribuam distintamente para a produção de potenciais de ação. Primeiro, os canais de Na^+ dependentes de voltagem respondem de maneira mais rápida às alterações na voltagem da membrana. Quando uma área da membrana sofre despolarização repentina, os canais de Na^+ dependentes de voltagem locais abrem antes dos canais de K^+ dependentes de voltagem, e se a membrana é repolarizada a voltagens negativas, os canais de K^+ dependentes de voltagem também demoram mais para fechar. A segunda diferença crucial é que os canais de Na^+ dependentes de voltagem apresentam uma característica extra em sua estrutura conhecida como **comporta de inativação**. Essa estrutura, muitas vezes visualizada como "bola e cadeia", limita o fluxo de Na^+ pelo bloqueio do canal logo depois de a despolarização abri-lo. Quando a membrana repolariza, o canal fecha, forçando a comporta de inativação de volta para fora do poro e possibilitando que o canal retorne ao estado fechado. Com a integração dessas propriedades de canal com os princípios básicos que governam os potenciais de membrana, agora é possível explicar como os potenciais de ação ocorrem.

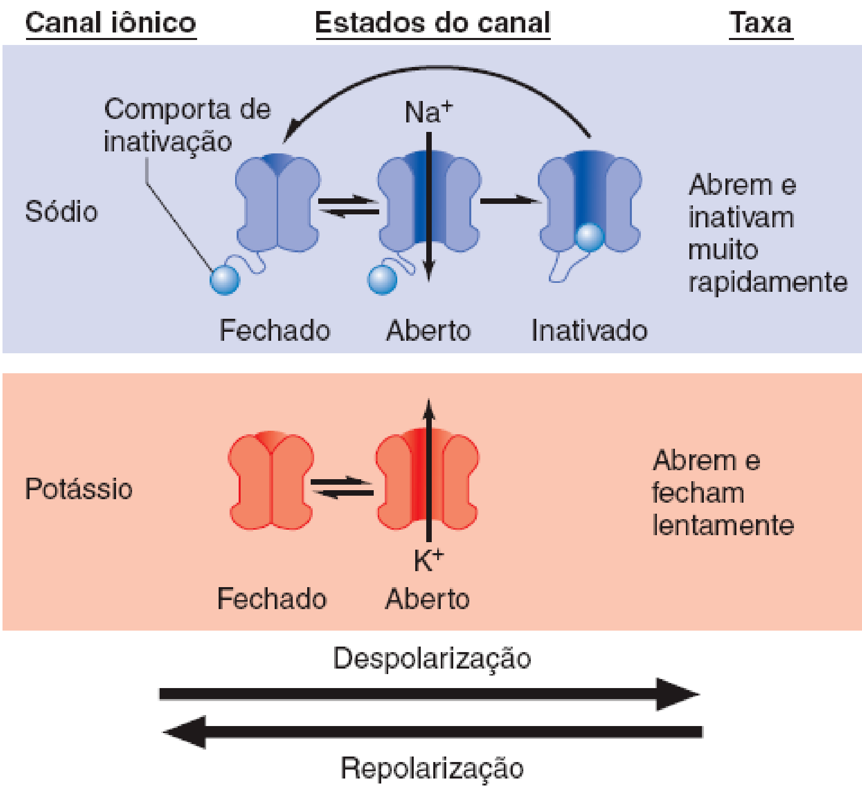


Figura 6.18 Comportamento dos canais de Na^+ e K^+ dependentes de voltagem. A despolarização da membrana promove a rápida abertura dos canais de Na^+, os quais, depois disso, sofrem inativação seguida pela abertura dos canais de K^+. Quando a membrana repolariza às voltagens negativas, os dois canais retornam ao estado fechado.

Mecanismo do potencial de ação. Na nossa abordagem prévia sobre potencial de repouso de membrana e potenciais graduados, constatamos que o potencial de membrana depende dos gradientes de concentração e das permeabilidades da membrana aos diferentes íons, sobretudo Na^+ e K^+. Isso também vale para o potencial de ação. Durante um potencial de ação, alterações

transitórias na permeabilidade da membrana permitem que Na^+ e K^+ se desloquem de acordo com seus gradientes eletroquímicos. A **Figura 6.19** ilustra as etapas que ocorrem durante um potencial de ação.

Na etapa 1 da figura, o potencial de repouso de membrana se encontra próximo ao potencial de equilíbrio de K^+, pois há mais canais abertos de K^+ do que canais de Na^+. Lembre-se de que esses são canais passivos e que são distintos dos canais iônicos dependentes de voltagem descritos anteriormente. O potencial de ação começa com um estímulo despolarizante – por exemplo, quando um neurotransmissor se liga a um canal iônico dependente de ligante específico e permite que o Na^+ entre na célula (ver Figura 6.15). Essa despolarização inicial estimula a abertura de alguns canais de Na^+ dependentes de voltagem e a entrada adicional de Na^+ por esses canais soma-se à despolarização local da membrana. Quando a membrana alcança um **potencial limiar** crítico (etapa 2), a despolarização se torna uma alça de ***feedback* positivo**. A entrada de Na^+ promove a despolarização, a qual abre mais canais de Na^+ dependentes de voltagem, o que causa mais despolarização e assim por diante. Esse processo é representado como uma rápida despolarização do potencial de membrana (etapa 3) e a despolarização se extrapola, invertendo de sinal, de forma que a membrana, na realidade, se torna positiva no interior e negativa no exterior. Nessa fase, a membrana se aproxima, mas não alcança, o potencial de equilíbrio de Na^+ (+60 mV).

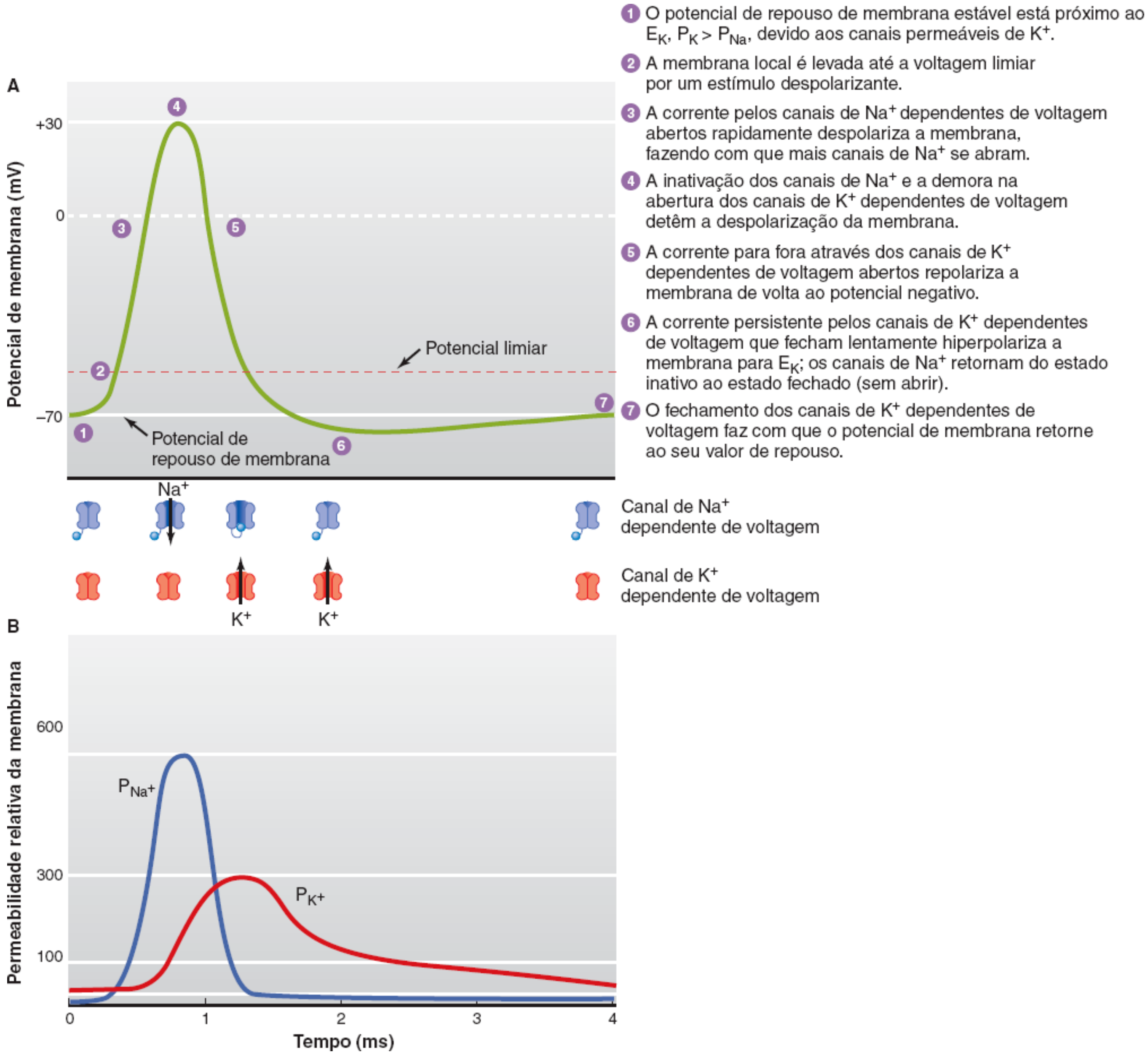


Figura 6.19 Alterações no potencial de membrana (**A**) e na permeabilidade (P) membranar relativa (**B**) aos íons sódio e potássio durante um potencial de ação. As etapas 1 a 7 estão descritas com mais detalhes no texto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se a $[Na^+]$ extracelular for aumentada, como o potencial de repouso e o potencial de ação de um neurônio mudam?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quando o potencial de membrana alcança o pico do seu valor (etapa 4), a permeabilidade ao Na^+ cai de maneira abrupta, à medida que os portões de inativação rompem o ciclo do *feedback* positivo pelo bloqueio dos canais de Na^+ abertos. Enquanto isso, o estado despolarizado da membrana já começou a abrir os canais de K^+ dependentes de voltagem relativamente lentos, e o resultante fluxo elevado de K^+ para fora da célula repolariza a membrana com rapidez em direção ao seu valor de repouso (etapa 5). O retorno da membrana a um potencial negativo faz com que os canais de Na^+ dependentes de voltagem passem do seu estado inativo, de volta para o estado fechado (sem sofrer abertura, conforme já descrito antes), assim como os canais de K^+ também voltam ao estado fechado. Uma vez que os canais de K^+ dependentes de voltagem fecham com relativa demora, logo depois de um potencial de ação há um período em que a permeabilidade de K^+ permanece acima dos níveis de repouso e a membrana é transitoriamente hiperpolarizada no sentido do potencial de equilíbrio de K^+ (etapa 6). Essa parte do potencial de ação é conhecida como **pós-hiperpolarização**. Uma vez que os canais de K^+ dependentes de voltagem finalmente fecham, entretanto, o potencial de membrana de repouso é restaurado (etapa 7). Enquanto os canais de Na^+ dependentes de voltagem operam em modo de *feedback* positivo no começo de um potencial de ação, os canais de K^+ dependentes de voltagem trazem o potencial de ação a um final e induzem seu próprio fechamento por um processo de ***feedback* negativo** (**Figura 6.20**).

Pode-se pensar que esses grandes deslocamentos de íons pela membrana são necessários para produzir essas importantes alterações no potencial de membrana. Na verdade, a quantidade de íons que cruza a membrana durante um potencial de ação é extremamente pequena em comparação à quantidade total de íons na célula, produzindo apenas alterações ínfimas nas concentrações iônicas intracelulares. Contudo, se esse minúsculo número de íons adicionais atravessando a membrana com potenciais de ação repetidos não fosse, eventualmente, levado de volta através da membrana, os gradientes de concentração de Na^+ e K^+ se dissipariam de maneira gradativa e os potenciais de ação não poderiam mais ser gerados. Conforme mencionado anteriormente, o acúmulo celular de Na^+ e a perda de K^+ são evitados pela ação contínua das bombas de Na^+/K^+ ATPase da membrana.

Como explicado anteriormente, nem todas as despolarizações de membrana em células excitáveis desencadeiam o processo de *feedback* positivo que leva ao potencial de ação. Os potenciais de ação ocorrem apenas quando o estímulo inicial somado à corrente pelos canais de Na^+ que esse estímulo abre são suficientes para elevar o potencial de membrana além do potencial limiar. Os estímulos apenas fortes o suficiente para despolarizar a membrana até esse nível são chamados de **estímulos limiares** (**Figura 6.21**). O limiar da maioria das membranas excitáveis é de cerca de 15 mV menos negativo do que o potencial de repouso de membrana. Assim, se o potencial de repouso de um neurônio é de –70 mV, o potencial limiar pode ser de −55 mV. Nas despolarizações inferiores ao limiar, o ciclo de *feedback* positivo não pode ser iniciado. Nesses casos, a membrana retorna ao nível de repouso assim que o estímulo for removido, não havendo geração de potencial de ação. Essas despolarizações fracas são chamadas de potenciais sublimiares, e os estímulos que os causam são estímulos sublimiares.

Estímulos mais fortes que aqueles necessários para alcançar o limiar evocam potenciais de ação, mas, como se pode ver na Figura 6.21, os potenciais de ação resultantes desses estímulos apresentam exatamente a mesma amplitude que aqueles causados pelos estímulos limiares. Isso porque, uma vez alcançado o limiar, os eventos da membrana não dependem mais da força do estímulo. Em vez disso, a despolarização gera um potencial de ação porque o ciclo de *feedback* positivo está operando. Os potenciais de ação ou ocorrem maximamente ou não ocorrem de maneira alguma. Outra forma de dizer isso é que os potenciais de ação são **tudo ou nada**.

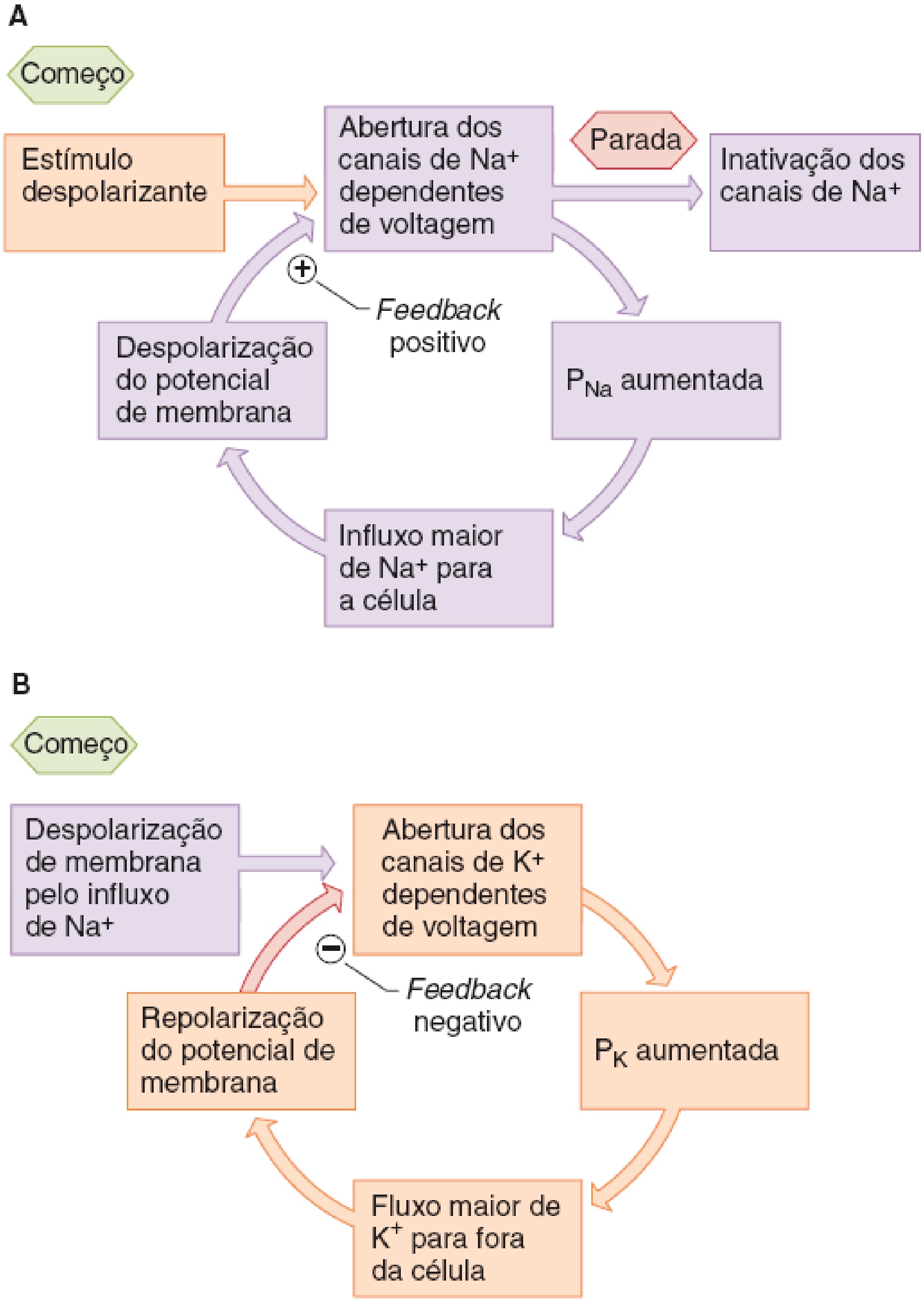


Figura 6.20 Controle por *feedback* dos canais iônicos dependentes de voltagem. **A.** Os canais de Na^+ exercem *feedback* positivo no potencial de membrana. **B.** Os canais de K^+ exercem *feedback* negativo.

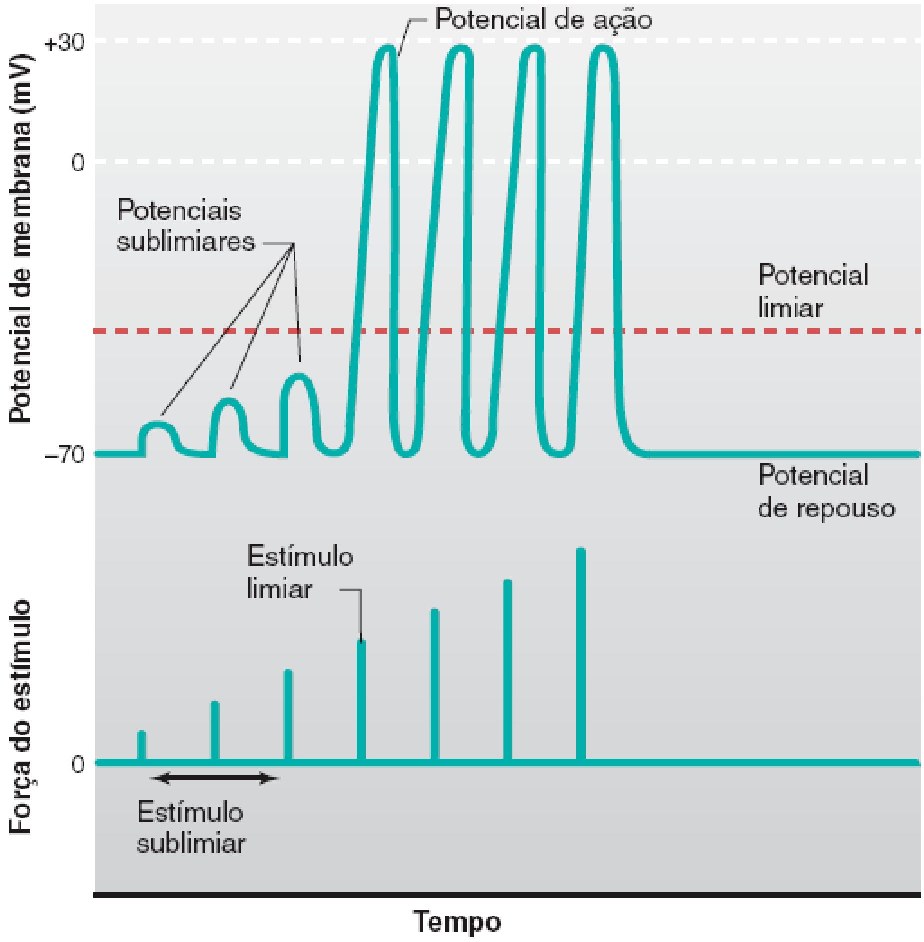


Figura 6.21 Alterações no potencial de membrana com o aumento da força do estímulo excitatório. Quando o potencial de membrana alcança o limiar, potenciais de ação são gerados. O aumento da força do estímulo acima do nível limiar não produz potenciais de ação maiores. (O valor absoluto do limiar não é indicado porque varia de célula para célula.)

O disparo de uma arma é uma analogia mecânica que mostra o princípio do comportamento tudo ou nada. A magnitude da explosão e a velocidade na qual a bala deixa a arma não dependem do quão forte o gatilho foi apertado. O gatilho é apertado com força suficiente para disparar a arma ou não; a arma não pode ser meio disparada.

Uma vez que a amplitude de um único potencial de ação não varia em proporção à amplitude do estímulo, um potencial de ação não consegue levar informações sobre a magnitude do estímulo que o iniciou. Então, como é possível distinguir um ruído alto e um sussurro, um toque leve e um beliscão? Essas informações, de acordo com o que será discutido mais tarde, dependem da quantidade e dos padrões dos potenciais de ação transmitidos por unidade de tempo (*i. e.*, sua frequência) e não da sua magnitude.

É possível impedir a geração de potenciais de ação com o uso de ***anestésicos locais*** como a ***procaína*** e a ***lidocaína***, pois essas substâncias bloqueiam os canais de Na^+ dependentes de voltagem, impedindo-os de abrirem-se em reposta à despolarização. Sem potenciais de ação, os sinais graduados gerados nos neurônios sensoriais – em reposta à lesão, por exemplo – não conseguem chegar ao cérebro e dar origem à sensação de dor.

Alguns animais produzem toxinas (venenos) que interferem na condução nervosa da mesma maneira que fazem os anestésicos locais. Por exemplo, alguns órgãos do baiacu produzem uma toxina extremamente potente, a ***tetrodotoxina***, que se liga aos canais de Na^+ dependentes de voltagem e bloqueia o componente de Na^+ do potencial de ação. No Japão, chefes que preparam essa iguaria realizam treinamento especializado para a remoção total dos órgãos tóxicos do baiacu antes de preparar um prato chamado fugu. Indivíduos que consomem esse prato preparado de modo inadequado podem morrer mesmo se ingerirem apenas uma quantidade mínima de tetrodotoxina.

Períodos refratários. Durante o potencial de ação, um segundo estímulo, não importa o quão forte, não produz um segundo potencial de ação (**Figura 6.22**). Diz-se, então, que aquela região da membrana está em **período refratário absoluto**. Isso acontece durante o período em que os canais de Na^+ dependentes de voltagem ou já estão abertos ou prosseguiram para o estado inativo durante o primeiro potencial de ação. A comporta de inativação que bloqueou esses canais precisa ser removida pela repolarização da membrana e fechamento do poro antes que os canais possam reabrir a um segundo estímulo.

Após o período refratário absoluto, ocorre um intervalo durante o qual um segundo potencial de ação pode ser produzido – mas apenas se a força do estímulo for consideravelmente maior do que o normal. Esse é o **período refratário relativo**, o qual pode durar até 15 ms e coincide aproximadamente com o período de pós-hiperpolarização. Durante o período refratário relativo, alguns, mas não todos, canais de Na^+ dependentes de voltagem já retornaram ao estado de repouso. Com menos canais de Na^+

disponíveis, a magnitude do potencial de ação é temporariamente reduzida. Além disso, alguns dos canais de K^+ abertos que repolarizaram a membrana permanecem abertos. O fluxo para fora de K^+ por esses canais se opõe à parte da despolarização produzida pela entrada de Na^+, tornando mais difícil o alcance do limiar, a não ser que um estímulo mais forte ocorra. Assim, durante o período refratário relativo, é possível, para um novo estímulo, despolarizar a membrana acima do potencial limiar, mas apenas se o estímulo tiver grande magnitude ou durar mais que o período refratário relativo.

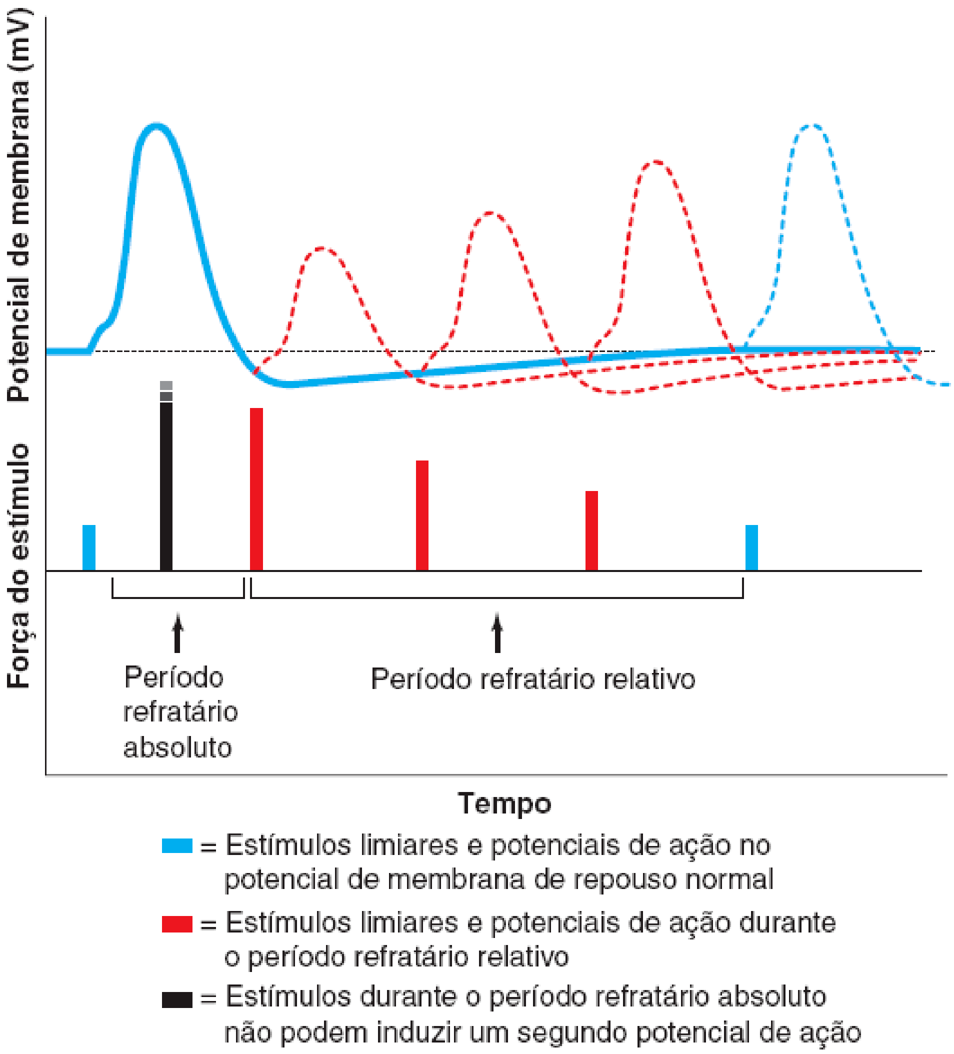
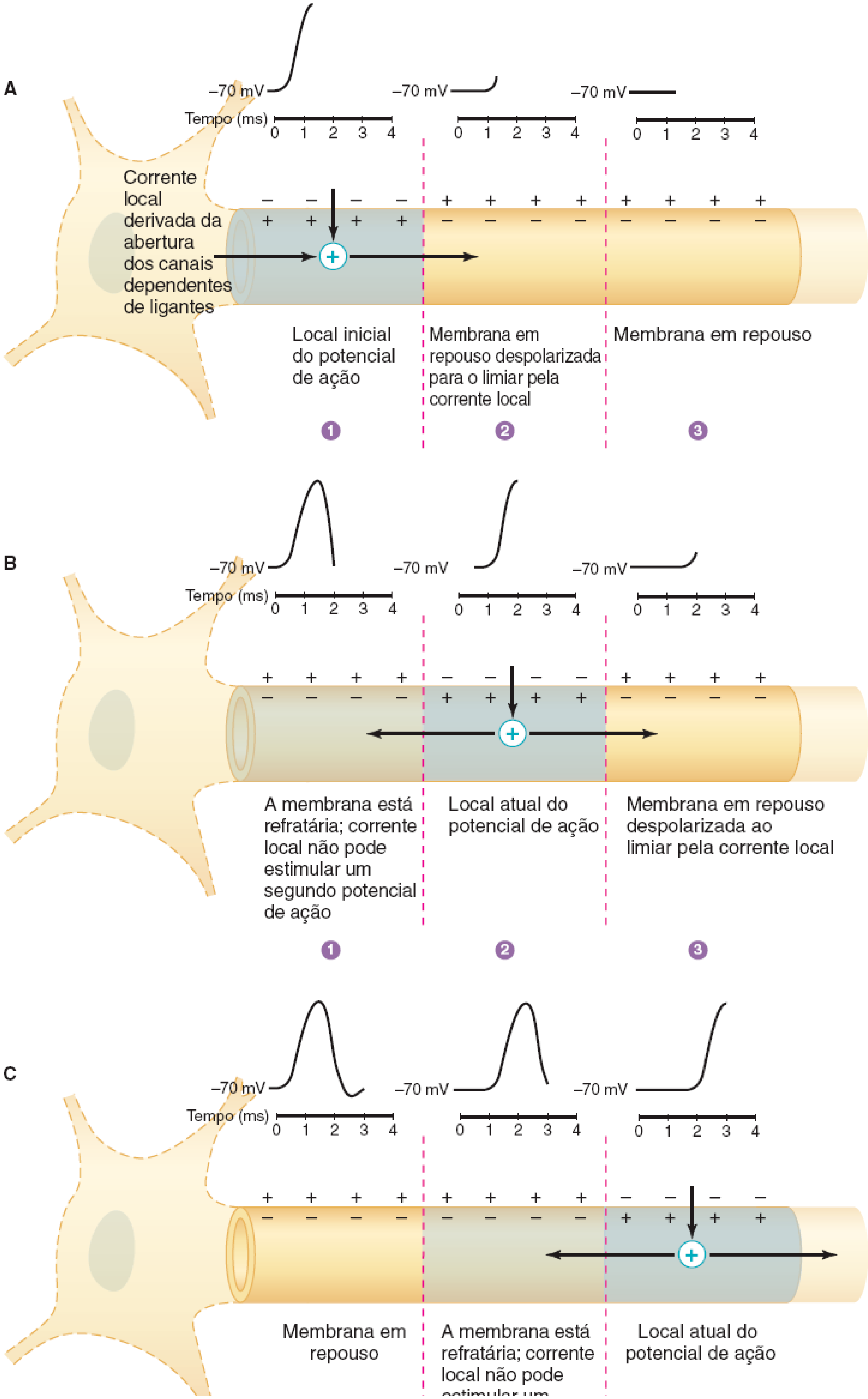


Figura 6.22 Períodos refratários relativo e absoluto do potencial de ação determinados por um protocolo de pulso pareado. Depois de um estímulo limiar que resulta em um potencial de ação (primeiro estímulo e traço sólido de voltagem), um segundo estímulo fornecido após vários intervalos de tempo depois do primeiro pode ser usado para determinar os períodos refratários. Todos os estímulos mostrados são de tamanho mínimo necessário para estimular um potencial de ação. Durante o período refratário absoluto, um segundo estímulo (preto), não importa o quão forte, não produz um segundo potencial de ação. No período refratário relativo (estímulos e potenciais de ação mostrados em vermelho), um segundo potencial de ação pode ser desencadeado, porém um estímulo maior é necessário para atingir o limiar, principalmente porque a permeabilidade a K^+ ainda está acima dos níveis de repouso. O tamanho dos potenciais de ação é reduzido durante o período refratário relativo, devido tanto à inativação residual de alguns canais de Na^+ quanto à persistência de alguns canais de K^+ abertos.

Os períodos refratários limitam a quantidade de potenciais de ação que uma membrana excitável pode produzir em um determinado período. A maioria dos neurônios responde em frequências de até 100 potenciais de ação por segundo, e alguns conseguem produzir frequências mais altas por breves períodos. Os períodos refratários contribuem para a separação desses potenciais de ação de forma que sinais elétricos individuais passam pelo axônio. Os períodos refratários também são fundamentais na determinação da direção da propagação do potencial de ação, conforme veremos a seguir.

Propagação do potencial de ação. O potencial de ação só consegue percorrer a extensão do neurônio se cada ponto ao longo da membrana for despolarizado ao seu potencial limiar conforme o potencial de ação vai se deslocando pelo axônio (**Figura 6.23**). Assim como com os potenciais graduados (ver Figura 6.15), a membrana é despolarizada em cada ponto ao longo do caminho com respeito às partes adjacentes da membrana que ainda se encontram no potencial de membrana de repouso. A diferença entre os potenciais faz com que a corrente flua, e essa corrente local despolariza a membrana adjacente, onde faz com que os canais de Na^+ dependentes de voltagem lá localizados se abram. A corrente que entra durante um potencial de ação é suficiente para facilmente despolarizar a membrana adjacente até o potencial limiar.



A
–70 mV
Tempo (ms)
0 1 2 3 4
Corrente local derivada da abertura dos canais dependentes de ligantes
Local inicial do potencial de ação
Membrana em repouso despolarizada para o limiar pela corrente local
Membrana em repouso
1
2
3
B
A membrana está refratária; corrente local não pode estimular um segundo potencial de ação
Local atual do potencial de ação
Membrana em repouso despolarizada ao limiar pela corrente local
C
Membrana em repouso
A membrana está refratária; corrente local não pode
Local atual do potencial de ação

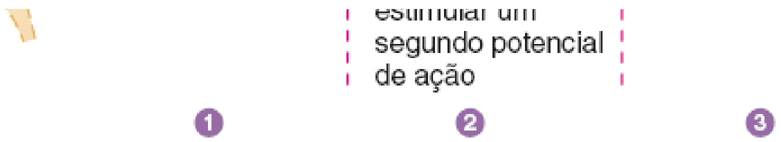


Figura 6.23 Propagação unidirecional do potencial de ação. Para efeito de simplicidade, os potenciais são mostrados apenas na membrana superior, as correntes locais são ilustradas apenas no interior da membrana e as correntes de repolarização não são exibidas. **A.** A corrente local derivada da abertura de canais iônicos dependentes de ligantes no corpo celular e dendritos causa um potencial de ação a ser iniciado na região 1, e a corrente local despolariza a região 2. **B.** O potencial de ação na região 2 gera correntes locais; a região 3 é despolarizada em direção ao limiar, porém a região 1 está refratária. **C.** O potencial de ação na região 3 gera correntes locais, mas a região 2 está refratária.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A pancada no nervo ulnar no cotovelo contra uma superfície dura (muitas vezes chamada de "osso engraçado") inicia potenciais de ação próximo ao ponto médio dos axônios sensoriais e motores que percorrem esse nervo. Em que direção esses potenciais de ação se propagam?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O novo potencial de ação produz correntes locais por si só que despolarizam a região adjacente a ele (Figura 6.23B), produzindo ainda outro potencial de ação no local seguinte e assim por diante, para promover a **propagação do potencial de ação** ao longo da extensão da membrana. Desse modo, ocorrem abertura e fechamento sequencial dos canais de K^+ e Na^+ dependentes de voltagem ao longo da membrana. É como acender um trilho de pólvora – o potencial de ação não se move, mas "dispara" um novo potencial na região do axônio logo depois dele. Uma vez que cada regeneração do potencial de ação depende de um ciclo de *feedback* positivo de um novo grupo de canais de Na^+ onde o potencial de ação está ocorrendo, o potencial de ação que chega no final da membrana tem forma praticamente idêntica à inicial. Desse modo, os potenciais de ação não demonstram decremento; sua magnitude não diminui com a distância, como acontece com os potenciais graduados.

Uma vez que a área da membrana que acaba de sofrer um potencial de ação é refratária e não pode imediatamente sofrer outro, a única direção da propagação do potencial de ação é para longe da região da membrana em que esteve recém-ativo. Mais uma vez, comparamos ao trilho de pólvora – o fogo apenas consegue se espalhar em direção anterógrada, para onde a pólvora está fresca, e não para trás, onde a pólvora já foi queimada.

Se a membrana pela qual o potencial de ação precisa percorrer não está refratária, as membranas excitáveis são capazes de conduzir os potenciais de ação nas duas direções, com a direção da propagação determinada pelo local do estímulo. Por exemplo, os potenciais de ação nas células de músculo esquelético são iniciados próximo ao centro das células e se propagam em sentido às duas extremidades. Na maioria dos neurônios, no entanto, os potenciais de ação são iniciados em uma extremidade da célula e se propagam em sentido à outra, como mostra a Figura 6.23. A propagação cessa quando o potencial de ação alcança a extremidade do axônio.

A velocidade com a qual um potencial de ação se propaga ao longo de uma membrana depende do diâmetro da fibra e se a fibra é mielinizada ou não. Quanto maior o diâmetro da fibra, mais rápido o potencial de ação se propaga. Isso acontece porque uma fibra grossa (larga) oferece menos resistência interna à corrente local; mais íons fluem em um determinado período, levando regiões adjacentes da membrana ao limiar com mais rapidez.

Mielina é um isolante que dificulta o deslocamento de carga entre os compartimentos intracelular e extracelular. Por haver menos "vazamento" de carga pela mielina, a corrente local consegue se espalhar mais longe ao longo do axônio. Além disso, a concentração de canais de Na^+ dependentes de voltagem na região mielinizada dos axônios é baixa. Portanto, os potenciais de ação ocorrem apenas nos nós de Ranvier, onde o revestimento de mielina é interrompido e a concentração de canais de Na^+ dependentes de voltagem é alta (**Figura 6.24**). Os potenciais de ação parecem pular de um nó a outro conforme vão se propagando ao longo da fibra mielinizada; por essa razão, essa propagação é chamada de **condução saltatória** (do latim, *saltare*; pular). Entretanto, é importante entender que um potencial de ação, na verdade, não pula de uma região a outra; em vez disso, ele é regenerado em cada nó.

A propagação via condução saltatória é mais rápida que a propagação nas fibras não mielinizadas de mesmo diâmetro axônico. Isso porque menos carga vaza pelas áreas cobertas por mielina da membrana, mais carga chega ao nó adjacente ao nó ativo, e o potencial de ação é gerado antes do que se a mielina não estivesse presente. Além disso, visto que os íons cruzam a membrana principalmente nos nós de Ranvier, as bombas da membrana precisam restaurar menos íons. Axônios mielinizados são, portanto, metabolicamente mais eficientes do que os não mielinizados. Assim, a mielina adiciona velocidade, reduz o custo metabólico e economiza espaço no sistema nervoso porque os axônios podem ser mais delgados.

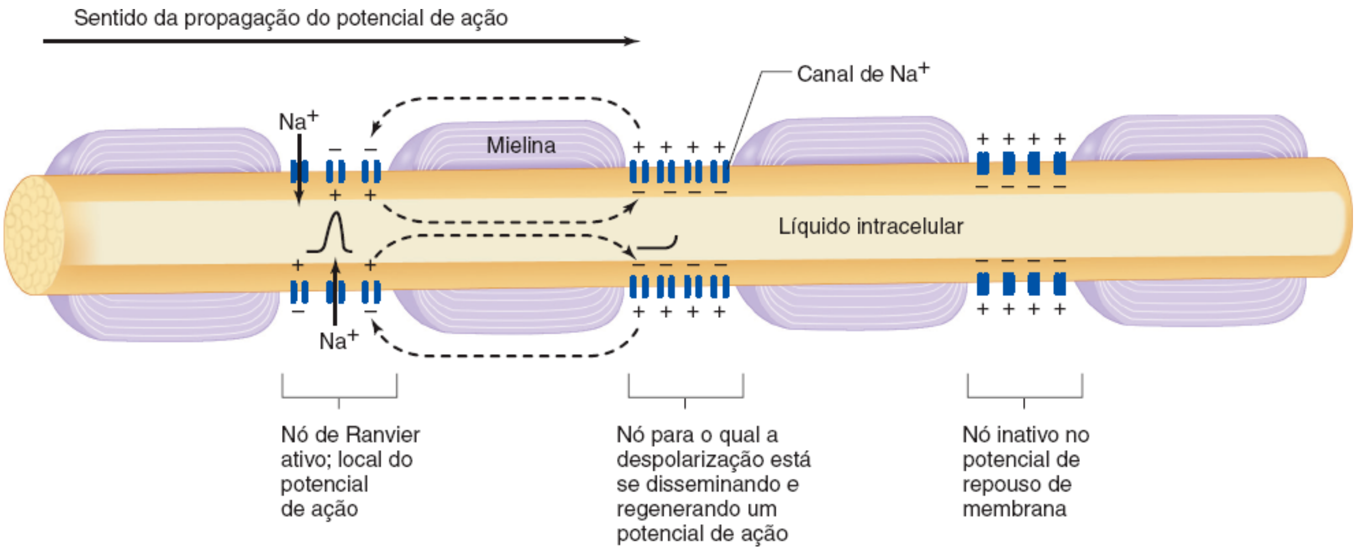


Figura 6.24 Mielinização e condução saltatória dos potenciais de ação. Os canais de K^+ não estão ilustrados (eles estão localizados principalmente na mielina/junções nodais e ajudam a repolarizar o neurônio).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um dos princípios gerais da fisiologia afirma que a homeostasia é essencial para a saúde e sobrevida. Como a mielina contribui para a homeostasia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As velocidades de condução variam de cerca de 0,5 m/s para as fibras de pequeno diâmetro e não mielinizadas a cerca de 100 m/s para as fibras mielinizadas e de grande diâmetro. A 0,5 m/s, um potencial de ação percorreria a distância do hálux até a medula espinal e cérebro de uma pessoa de estatura mediana em cerca de 4 s; à velocidade de 100 m/s, seriam necessários apenas 0,02 s. Assim, quando algum objeto cai em nosso pé, sentimos, primeiro, uma dor imediata aguda (carreada por neurônios mielinizados de grosso calibre) antes do início da dor grossa e latejante (transmitida por neurônios não mielinizados de fino calibre).

Quadro 6.4 Diferenças entre potenciais graduados e potenciais de ação.

Potencial graduado	Potencial de ação
A amplitude varia com o tamanho do evento iniciante	Tudo ou nada. Uma vez que a membrana é despolarizada até o limiar, a amplitude independe do tamanho do evento iniciador
Pode ser somado	Não pode ser somado
Não tem limiar	Apresenta um limiar que normalmente gira em torno de 15 mV de despolarização em relação ao potencial de repouso
Não tem período refratário	Apresenta período refratário
A amplitude diminui com a distância	É conduzido sem decremento; a despolarização é ampliada a um valor constante a cada ponto ao longo da membrana
A duração varia com as condições iniciantes.	A duração é constante para um determinado tipo de célula sob condições constantes
Pode ser uma despolarização ou uma hiperpolarização	É apenas uma despolarização
Iniciado por estímulos ambientais (receptor), por neurotransmissor (sinapse) ou espontaneamente	Iniciado por um potencial graduado
O mecanismo depende de canais iônicos dependentes de ligantes ou outras alterações químicas ou físicas	O mecanismo depende dos canais iônicos dependentes de voltagem

Geração dos potenciais de ação. Na nossa descrição de potenciais de ação até agora, falamos de “estímulos” como iniciadores do potencial de ação. Esses estímulos levam a membrana ao potencial limiar e os canais de Na^+ dependentes de voltagem iniciam

o potencial de ação. Como o potencial limiar é atingido e como os vários tipos de neurônios realmente geram os potenciais de ação?

Nos neurônios aferentes, a despolarização inicial até o limiar é alcançada por um potencial graduado – aqui chamado de **potencial receptor**. Os potenciais receptores são gerados nos receptores sensoriais das extremidades periféricas dos neurônios, as quais se encontram nas terminações mais distantes do SNC. Em todos os outros neurônios, a despolarização até o limiar decorre do potencial graduado gerado por um estímulo sináptico ao neurônio, conhecido como **potencial sináptico**, ou da alteração espontânea do potencial de membrana neuronal conhecida como **potencial marca-passo**. A próxima seção vai tratar da produção dos potenciais sinápticos. O Capítulo 7 discute a produção dos potenciais receptores e os Capítulos 12, 13 e 15 abordam os potenciais marca-passo em diferentes sistemas orgânicos.

As diferenças entre potenciais graduados e potenciais de ação estão resumidas no **Quadro 6.4**.

SEÇÃO B | RESUMO

Princípios básicos de eletricidade

I. Cargas elétricas separadas criam o potencial para realizar trabalho, como acontece quando partículas carregadas produzem uma corrente elétrica conforme vão fluindo de acordo com o gradiente do potencial. A barreira lipídica da membrana plasmática é um isolante de alta resistência que mantém os íons carregados separados, enquanto a corrente iônica flui prontamente nos líquidos intracelular e extracelular aquosos.

Potencial de repouso de membrana

I. Os potenciais de membrana são gerados principalmente pela difusão de íons e são determinados tanto pelas diferenças de concentração iônica através da membrana quanto pela permeabilidade relativa de membrana aos diferentes íons.
   a. As bombas de Na^+/K^+ ATPase da membrana plasmática mantêm baixa a concentração intracelular de Na^+ e alta a concentração intracelular de K^+.
   b. Em quase todas as células em repouso, a membrana plasmática é muito mais permeável ao K^+ do que ao Na^+, logo o potencial de membrana é próximo ao potencial de equilíbrio de K^+ – isto é, o interior é negativo em relação ao exterior.
   c. As bombas de Na^+/K^+ ATPase contribuem um pouco para o potencial porque são eletrogênicas.

Potenciais graduados e potenciais de ação

I. Os neurônios sinalizam informações por meio de potenciais graduados e potenciais de ação (PA).

II. Os potenciais graduados são potenciais locais cuja magnitude pode variar e que esvanecem 1 ou 2 mm depois de seu local de origem.

III. PA é uma mudança rápida no potencial de membrana durante a qual a membrana rapidamente despolariza e repolariza. No pico, o potencial inverte e a membrana se torna positiva em seu interior. Os PA possibilitam a transmissão de informações por longas distâncias pelo sistema nervoso.
   a. Os PA ocorrem nas membranas excitáveis, pois essas membranas contêm muitos canais de Na^+ dependentes de voltagem. Esses canais se abrem com a despolarização da membrana, causando um *feedback* positivo, que promove a abertura de mais canais de Na^+ dependentes de voltagem, e levando o potencial de membrana em direção ao potencial de equilíbrio de Na^+.
   b. O PA termina quando os canais de Na^+ sofrem inativação e os canais de K^+ se abrem, restaurando as condições de repouso.
   c. A despolarização de membranas excitáveis desencadeia um PA apenas quando o potencial de membrana excede o potencial limiar.
   d. Independentemente do tamanho do estímulo, se a membrana alcança o limiar, o PA gerado é do mesmo tamanho.
   e. A membrana fica refratária por um breve período depois do PA.
   f. Os PA são propagados sem qualquer alteração de tamanho de um lugar a outro ao longo da membrana.
   g. Nas fibras nervosas mielinizadas, os PA são regenerados nos nós de Ranvier na condução saltatória.
   h. Os PA podem ser desencadeados por potenciais graduados despolarizantes em neurônios sensoriais, sinapses ou algumas células por potenciais marca-passo.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva como as cargas negativas e positivas interagem.
2. Compare as capacidades dos líquidos intracelular e extracelular e dos lipídios das membranas de conduzir corrente elétrica.
3. Desenhe uma célula simples; indique onde as concentrações de Na^+, K^+ e Cl^- são elevadas e baixas e a diferença de potencial elétrico pela membrana quando a célula está em repouso.
4. Explique as condições que dão origem ao potencial de repouso de membrana. Que efeito a permeabilidade da membrana exerce sobre esse potencial? Que funções as bombas de Na^+/K^+ ATPase membranares desempenham no potencial de membrana? Essas funções são diretas ou indiretas?
5. Quais os dois fatores envolvendo difusão iônica que determinam a magnitude do potencial de repouso de membrana?
6. Explique por que o potencial de repouso de membrana não é igual ao potencial de equilíbrio de K^+.

7. Desenhe um potencial graduado e um potencial de ação em um gráfico de potencial de membrana relativo ao tempo. Indique zero potencial de membrana, potencial de repouso de membrana e potencial limiar; sinalize quando a membrana está despolarizada, repolarizada e hiperpolarizada.
8. Liste as diferenças entre potenciais graduados e potenciais de ação.
9. Relate como o movimento iônico gera o potencial de ação.
10. O que determina a atividade do canal de Na^+ dependente de voltagem?
11. Explique limiar e os períodos refratários relativo e absoluto em termos de base iônica do potencial de ação.
12. Descreva a propagação de um potencial de ação. Compare esse evento nos axônios mielinizados e não mielinizados.
13. Liste três maneiras pelas quais os potenciais de ação podem ser iniciados nos neurônios.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

6.5 Princípios básicos de eletricidade

Corrente
Diferença de potencial
Lei de Ohm
Potencial elétrico
Resistência

6.6 Potencial de repouso de membrana

Bomba eletrogênica
Canais passivos
Equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK)
Equação de Nernst
Potencial de equilíbrio
Potencial de repouso de membrana

6.7 Potenciais graduados e potenciais de ação

Canais iônicos dependentes de ligantes
Canais iônicos dependentes de voltagem
Canais iônicos mecanicamente controlados
Comporta de inativação
Condução saltatória
Decremento
Despolarizada
Estímulos limiares
Excitabilidade
Feedback negativo
Feedback positivo
Hiperpolarizada
Membranas excitáveis
Overshoot
Período refratário absoluto
Período refratário relativo
Potencial limiar
Potencial sináptico
Potencial marca-passo
Potencial receptor
Potenciais de ação
Potenciais graduados
Pós-hiperpolarização
Propagação do potencial de ação
Repolarização
Somação
Tudo ou nada

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

6.7 Potenciais graduados e potenciais de ação

Anestésicos locais
Lidocaína
Procaína
Tetrodotoxina

Seção C ■ Sinapses

De acordo com a definição anterior, sinapse é uma junção anatomicamente especializada entre dois neurônios, na qual a atividade elétrica do neurônio pré-sináptico influencia a atividade elétrica do neurônio pós-sináptico. Do ponto de vista anatômico, as sinapses incluem partes dos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos e o espaço extracelular entre essas duas células. Segundo estimativas recentes, há mais de 10^{14} (100 trilhões!) sinapses no SNC.

A atividade nas sinapses pode aumentar ou diminuir a probabilidade de que o neurônio pós-sináptico dispare potenciais de ação pela produção de um potencial graduado breve na membrana pós-sináptica. O potencial de membrana de um neurônio pós-sináptico é levado mais próximo do limiar (despolarizado) em uma **sinapse excitatória,** sendo ou levado além do limiar (hiperpolarização) ou estabilizado em seu potencial de repouso em uma **sinapse inibitória**.

Centenas ou milhares de sinapses de muitas células pré-sinápticas diferentes podem afetar uma única célula pós-sináptica (**convergência**) e uma única célula pré-sináptica pode enviar ramos para influenciar muitas outras células pós-sinápticas (**divergência**, Figura 6.25). A convergência permite que as informações provenientes de muitas fontes influenciem a atividade de uma célula; a divergência possibilita que uma célula afete várias vias.

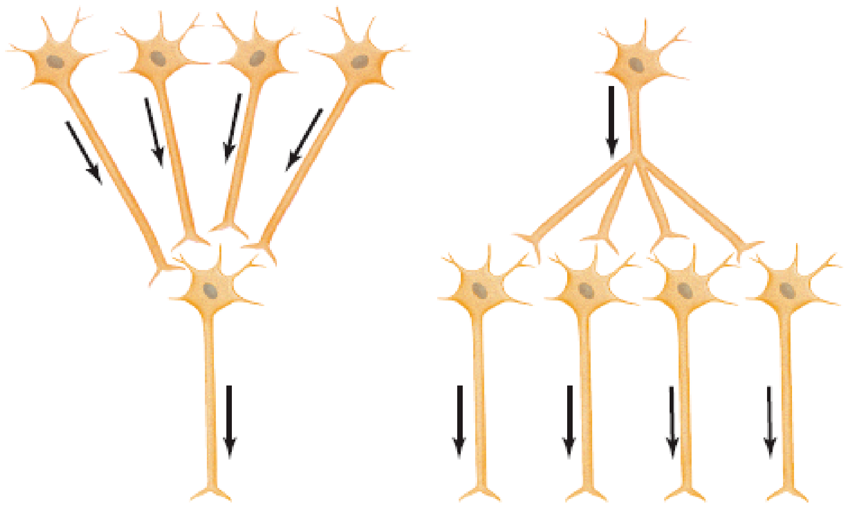


Figura 6.25 Convergência de estímulos neurais provenientes de muitos neurônios para um único neurônio; divergência de estímulos de um único neurônio para muitos outros. As setas indicam a direção da transmissão da atividade neural.

O nível de excitabilidade de uma célula pós-sináptica em um determinado momento (*i. e.*, o quão perto seu potencial de membrana está do limiar) depende do número de sinapses ativas ao mesmo tempo e da quantidade de células excitatórias e inibitórias. Se a membrana do neurônio pós-sináptico alcança o limiar, ocorre geração de potenciais de ação, os quais são propagados ao longo do seu axônio até as terminações axônicas, que, por sua vez, influenciam a excitabilidade de outras células.

6.8 Anatomia funcional das sinapses

Há dois tipos de sinapses: elétrica e química.

Sinapses elétricas

Nas **sinapses elétricas**, as membranas plasmáticas das células pré-sinápticas e pós-sinápticas são unidas por junções comunicantes (**Figura 6.26A**; ver também a Figura 3.9). Essas junções possibilitam que correntes locais resultantes da chegada de potenciais de ação fluam diretamente pela junção através dos canais que conectam um neurônio a outro. Isso despolariza a membrana do segundo neurônio até o limiar, continuando a propagação do potencial de ação. Uma vantagem das sinapses elétricas é que a comunicação entre as células por meio dessas sinapses é extremamente rápida. Até bem pouco tempo atrás, acreditava-se que as sinapses elétricas fossem raras nos sistemas nervosos dos mamíferos adultos. Entretanto, agora vêm sendo

descritas em locais diversificados, e suspeita-se que tenham funções mais importantes do que se pensava antes. Entre essas possíveis funções, estão a sincronização da atividade elétrica de neurônios agrupados em redes locais no SNC e a comunicação entre as células da glia e os neurônios. Múltiplas isoformas de proteínas de junção comunicante foram descritas e a condutância de algumas dessas é modulada por fatores como voltagem de membrana, pH intracelular e concentração de Ca^{2+}. São necessárias mais pesquisas para que essa modulação e todas as complexas funções das sinapses elétricas no sistema nervoso sejam compreendidas; é possível entender melhor sua função nos tecidos musculares liso e cardíaco, onde também são numerosas (ver Capítulo 9).

Sinapses químicas

A **Figura 6.26B** mostra a estrutura básica de uma típica **sinapse química**. O axônio do neurônio pré-sináptico termina em pequenas intumescências, as terminações axônicas, as quais sustentam as **vesículas sinápticas** que contêm as moléculas dos neurotransmissores. A membrana pós-sináptica adjacente à terminação axônica apresenta alta densidade de proteínas membranares que formam uma área especializada chamada de **densidade pós-sináptica**. Um espaço extracelular de 10 a 20 nm, a **fenda sináptica**, separa os neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos e evita a propagação *direta* da corrente do neurônio pré-sináptico para a célula pós-sináptica. Em lugar disso, os sinais são transmitidos pela fenda sináptica por meio de um mensageiro químico – o neurotransmissor – liberado da terminação axônica pré-sináptica. Às vezes, mais de um neurotransmissor pode ser liberado ao mesmo tempo de um axônio, caso em que o neurotransmissor extra é chamado de cotransmissor. Esses neurotransmissores revelam diferentes receptores na célula pós-sináptica. Conforme veremos brevemente, a principal vantagem das sinapses químicas é a possibilidade da integração de múltiplos sinais que chegam a uma determinada célula.

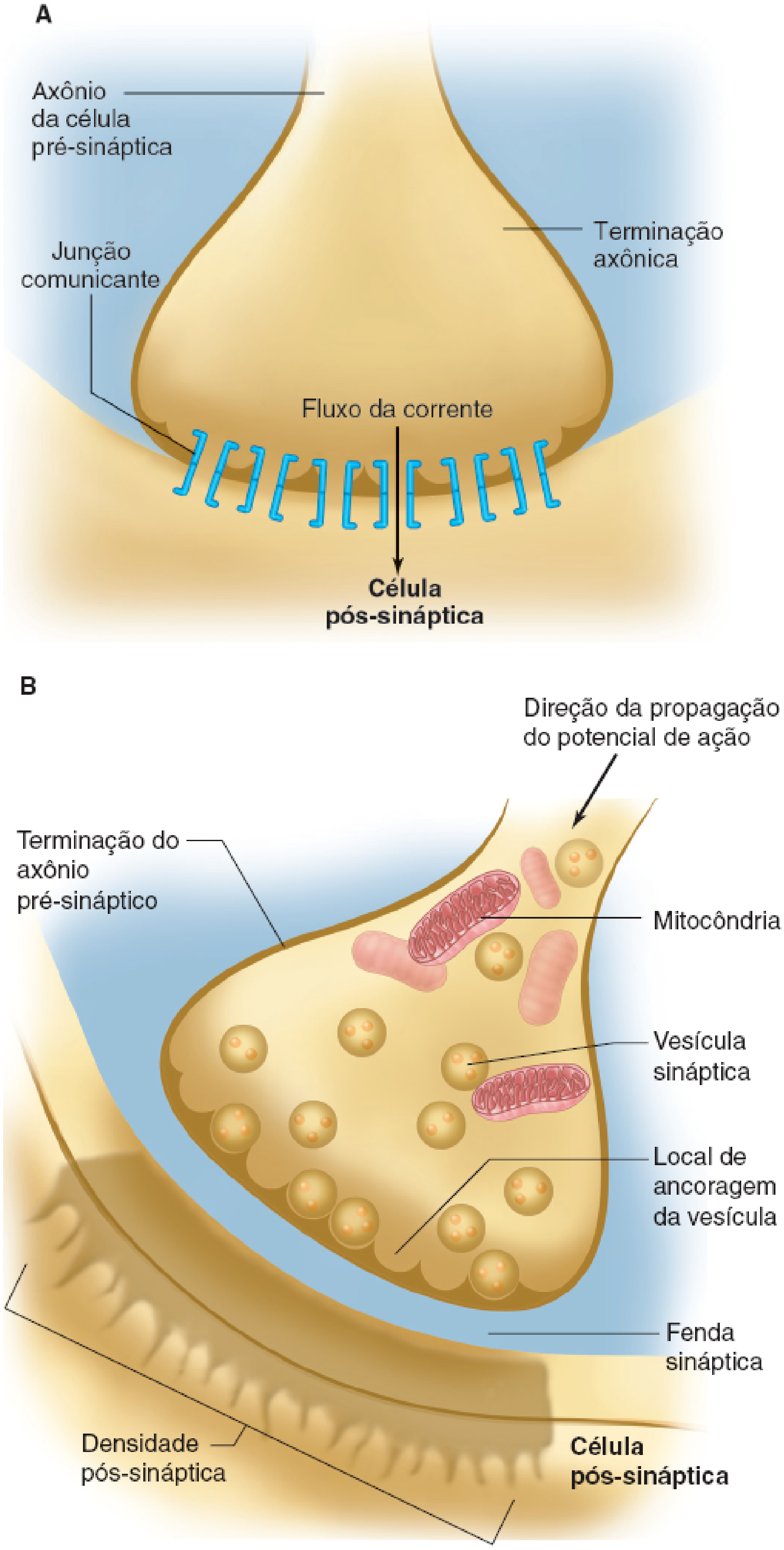


Figura 6.26 A. Sinapse elétrica. Observe que há muito pouco espaço entre as duas células, as quais são conectadas por junções comunicantes através das quais os íons se difundem. **B.** Diagrama de uma sinapse química. Algumas vesículas encontram-se ancoradas na membrana pré-sináptica, prontas para liberação. A membrana pós-sináptica diferencia-se microscopicamente pela densidade pós-sináptica, a qual contém proteínas associadas aos receptores.

6.9 Mecanismos de liberação do neurotransmissor

De acordo com a **Figura 6.27A**, os neurotransmissores são armazenados em pequenas vesículas com membranas de bicamadas lipídicas. Antes da ativação, muitas vesículas se encontram atracadas na membrana pré-sináptica nas regiões de liberação conhecidas como **zonas ativas**, enquanto outras estão dispersas pela terminação. A liberação do neurotransmissor é iniciada quando um potencial de ação alcança a membrana terminal pré-sináptica. Uma característica crucial das terminações neuronais nas sinapses químicas é que, além dos canais de Na^+ e K^+ encontrados em qualquer lugar no neurônio, elas também possuem canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A despolarização durante o potencial de ação abre esses canais de Ca^{2+} e, já que o gradiente eletroquímico favorece o influxo de Ca^{2+}, o Ca^{2+} flui para dentro da terminação axônica.

Os íons cálcio ativam processos que resultam na fusão das vesículas ancoradas com a membrana da terminação sináptica (**Figura 6.27B**). Antes da chegada de um potencial de ação, as vesículas se encontram frouxamente atracadas nas zonas ativas pela interação de um grupo de proteínas, algumas delas ancoradas na membrana da vesícula e outras encontradas na membrana da terminação. Essas proteínas são coletivamente chamadas de **proteínas SNARE** (receptores proteicos solúveis para ligação do fator sensível a N-etilmaleimida). Os íons cálcio que entram durante a despolarização se ligam a uma família separada de proteínas associada à vesícula, as **sinaptotagminas**, desencadeando uma alteração na forma do complexo SNARE que ocasiona a fusão com a membrana e a liberação de neurotransmissor. Depois da fusão, as vesículas têm pelo menos dois possíveis destinos. Em algumas sinapses, as vesículas se fundem por completo à membrana e são, posteriormente, recicladas por endocitose a partir da membrana em locais fora da zona ativa (Figura 4.21). Em outras sinapses, sobretudo naquelas em que as frequências de disparo do potencial de ação são altas, as vesículas podem se fundir apenas brevemente enquanto liberam seus conteúdos, selando novamente o poro e retornando para a terminação axônica (um mecanismo chamado de "fusão beijar e correr").

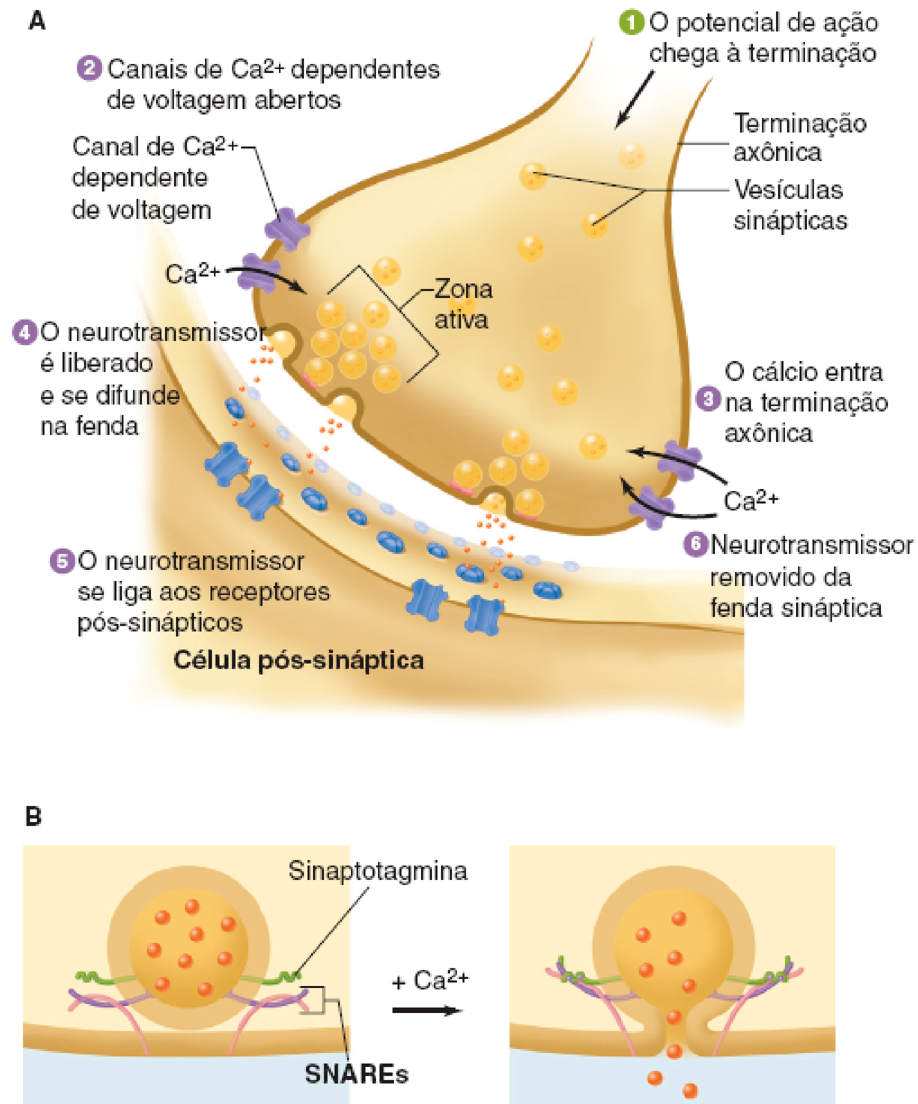


Figura 6.27 A. Mecanismos de sinalização em uma sinapse química. **B.** Visão ampliada mostrando os detalhes da liberação de neurotransmissor. Os íons cálcio fazem com que as proteínas SNARE e sinaptotagminas induzam fusão da membrana e liberação de neurotransmissor. (SNARE = receptores para ligação do fator solúvel sensível a N-etilmaleimida.)

6.10 Ativação da célula pós-sináptica

Uma vez que os neurotransmissores são liberados da terminação axônica pré-sináptica, eles se difundem pela fenda. Como eles interagem com a célula pós-sináptica?

Ligação dos neurotransmissores aos receptores

Uma fração desses neurotransmissores se liga a receptores na membrana plasmática da célula pós-sináptica. Os receptores ativados podem ser canais iônicos, os quais são designados **receptores ionotrópicos** (ver Figura 6.15 para visualizar um exemplo). Alternativamente, os receptores podem influenciar, de maneira indireta, canais iônicos por meio de uma proteína G e/ou segundo mensageiro, um tipo chamado de **receptores metabotrópicos**. Nos dois casos, o resultado da ligação do neurotransmissor ao receptor é a abertura ou o fechamento dos canais iônicos específicos, dependentes de ligante, na membrana plasmática pós-sináptica, o que, eventualmente, promove alterações no potencial de membrana naquele neurônio.

Por conta da sequência de eventos envolvida, um atraso sináptico muito breve – cerca de 0,2 ms – ocorre entre a chegada do potencial de ação à terminação pré-sináptica e as alterações no potencial de membrana na célula pós-sináptica.

A ligação do neurotransmissor ao receptor é transitória e reversível. Assim como com qualquer local de ligação, o ligante ligado – nesse caso, o neurotransmissor – encontra-se em equilíbrio com a forma não ligada. Assim, se a concentração de neurotransmissor não ligado na fenda sináptica diminui, a quantidade de receptores ocupados vai diminuir. Os canais iônicos na membrana pós-sináptica retornam ao estado de repouso quando os neurotransmissores não estão mais ligados.

Remoção do neurotransmissor da sinapse

Em geral, os neurotransmissores são secretados em grandes quantidades pelas células pré-sinápticas, o que maximiza a probabilidade de o neurotransmissor se ligar a um receptor na célula pós-sináptica. Os neurotransmissores não ligados precisam ser removidos, entretanto, para terminar o sinal e evitar a difusão do neurotransmissor para fora da sinapse, onde células vizinhas podem ser afetadas.

Os neurotransmissores não ligados são removidos da fenda sináptica quando (1) são ativamente transportados de volta à terminação axônica pré-sináptica para que sejam reutilizados (em um processo chamado de **recaptação**); (2) são levados para células da glia vizinhas onde são degradados; (3) difundem-se para longe do local receptor; ou (4) são transformados por enzimas em substâncias inativas, algumas delas transportadas de volta para a terminação axônica pré-sináptica para que sejam reutilizadas. As enzimas envolvidas nesse último processo podem estar localizadas na membrana pós-sináptica ou pré-sináptica ou no interior da fenda sináptica.

Sinapses químicas excitatórias

Os dois tipos de sinapses químicas – excitatória e inibitória – são diferenciados pelos efeitos que o neurotransmissor exerce na célula pós-sináptica. O tipo de canal iônico influenciado pelo neurotransmissor quando se liga a seu receptor vai determinar se o efeito será excitatório ou inibitório.

Em uma sinapse química excitatória, a resposta pós-sináptica ao neurotransmissor é a despolarização, levando o potencial de membrana para mais perto do limiar. O efeito usual do receptor ativado na membrana pós-sináptica nessas sinapses é abrir canais não seletivos permeáveis ao Na^+ e K^+. Esses íons ficam então livres para se deslocarem de acordo com seus gradientes de concentração e elétrico através da membrana.

Tanto o gradiente de concentração quanto o gradiente elétrico movem o Na^+ para dentro da célula, enquanto o gradiente elétrico de K^+ se opõe ao gradiente de concentração (ver Figura 6.12). A abertura dos canais permeáveis aos dois íons resulta, portanto, no deslocamento simultâneo de uma quantidade relativamente pequena de íons potássio para fora da célula e de uma quantidade maior de íons sódio para o interior da célula. Desse modo, o movimento *efetivo* de íons positivos é para dentro da célula pós-sináptica, causando uma discreta despolarização. Essa mudança no potencial de membrana é chamada de **potencial excitatório pós-sináptico**(**PEPS**, **Figura 6.28**). O PEPS é um potencial graduado despolarizante, cuja magnitude diminui conforme vai se disseminando para longe da sinapse pela corrente local. Sua única função é levar o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico para mais próximo do limiar.

Sinapses químicas inibitórias

Nas sinapses químicas inibitórias, a mudança de potencial no neurônio pós-sináptico geralmente consiste em um potencial graduado hiperpolarizante chamado de **potencial inibitório pós-sináptico** (**PIPS**, **Figura 6.29**). Alternativamente, é possível que não ocorra PIPS, mas sim uma *estabilização* do potencial de membrana em seu valor existente. Nos dois casos, a ativação da sinapse inibitória reduz a probabilidade de despolarização da célula pós-sináptica até o limiar e geração de um potencial de ação.

Na sinapse inibitória, os receptores ativados na membrana pós-sináptica abrem canais de Cl^- ou K^+; a permeabilidade ao Na^+ não é afetada. Nessas células que ativamente regulam as concentrações intracelulares de Cl^- por meio de transporte ativo para fora da célula, o potencial de equilíbrio de Cl^- é mais negativo do que o potencial de repouso. Portanto, conforme os canais de Cl^- se abrem, Cl^- entra na célula, produzindo uma hiperpolarização – isto é, um PIPS. Nas células que não transportam o Cl^- ativamente, o potencial de equilíbrio de Cl^- é igual ao potencial de membrana de repouso. Portanto, o aumento da permeabilidade a Cl^- não muda o potencial de membrana, porém é capaz de ampliar a influência do cloreto sobre o potencial de membrana. Conforme uma carga positiva vai entrando na célula, Cl^- também tende a entrar. Isso dificulta a alteração do potencial de membrana por estímulos excitatórios provenientes de outras sinapses quando esses canais de cloreto estão simultaneamente abertos (**Figura 6.30**).

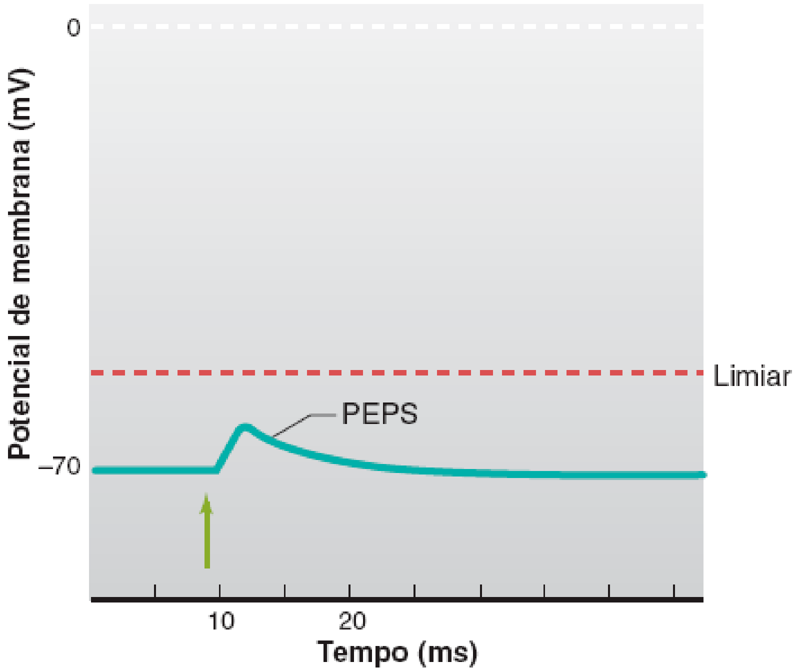


Figura 6.28 Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). A estimulação do neurônio pré-sináptico é marcada pela seta verde. (Desenhada maior que o normal: PEPS típico 5 0,5 mV.)

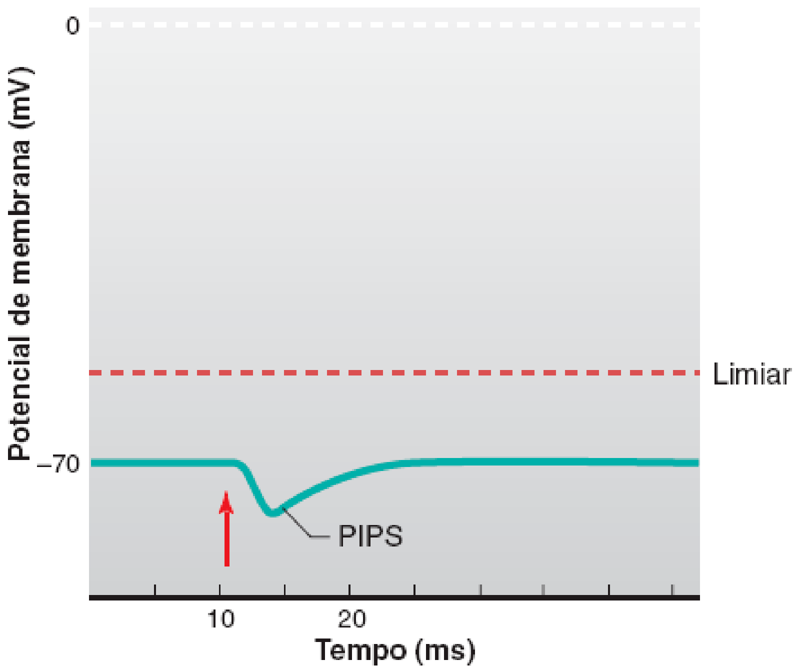


Figura 6.29 Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). A estimulação do neurônio pré-sináptico é indicada pela seta vermelha. (Essa hiperpolarização é desenhada maior que o PIPS típico.)

Aumento de permeabilidade ao K^+, quando ocorre na célula pós-sináptica, também produz um PIPS. Mais cedo, observamos que se uma membrana celular fosse permeável apenas a K^+, o potencial de membrana de repouso seria igual ao potencial de equilíbrio de K^+; isto é, o potencial de membrana de repouso seria em torno de −90 mV e não −70 mV. Assim, com o aumento da permeabilidade ao K^+, mais íons potássio deixam a célula e a membrana chega mais perto do potencial de equilíbrio de K^+, o que causa hiperpolarização.

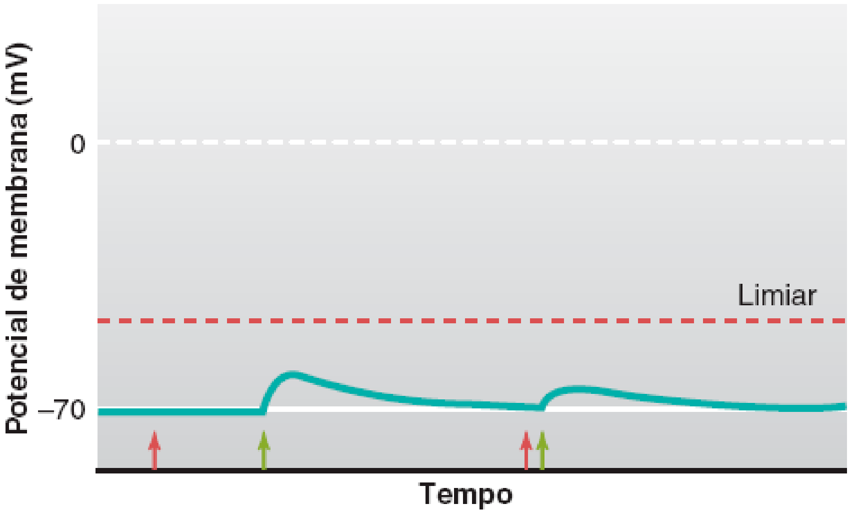


Figura 6.30 Inibição sináptica das células pós-sinápticas, onde E_{Cl} é igual ao potencial de membrana de repouso. A estimulação de um neurônio pré-sináptico liberando neurotransmissor que abre os canais de Cl^- (setas vermelhas) não exerce efeito direto sobre o potencial de membrana pós-sináptico. Entretanto, quando uma sinapse excitatória é simultaneamente ativada (setas verdes), o movimento de Cl^- para dentro da célula diminui o PEPS.

6.11 Integração sináptica

Na maioria dos neurônios, um evento sináptico excitatório por si só não é suficiente para atingir o limiar no neurônio pós-sináptico. Por exemplo, um único PEPS pode ser de apenas 0,5 mV, enquanto mudanças de cerca de 15 mV são necessárias para despolarizar a membrana do neurônio até o limiar. Sendo esse o caso, um potencial de ação pode ser iniciado apenas pelos efeitos combinados de muitas sinapses excitatórias.

Das milhares de sinapses neuronais, provavelmente centenas delas estão ativas ao mesmo tempo ou se fecham a tempo suficiente para que os efeitos possam ser somados. O potencial de membrana do neurônio pós-sináptico em qualquer dado momento é, portanto, o resultado de toda atividade sináptica que o afeta naquele determinado momento. A despolarização da membrana em direção ao limiar ocorre quando estímulos sinápticos excitatórios predominam e a hiperpolarização ou estabilização acontece quando os estímulos inibitórios prevalecem.

Um experimento simples, ilustrado na **Figura 6.31**, consegue demonstrar como o PEPS e o PIPS interagem. Considere que existem três estímulos sinápticos à célula pós-sináptica. As sinapses dos axônios A e B são excitatórias e a sinapse do axônio C é inibitória. Há estimuladores nos axônios A, B e C de forma que cada um pode ser ativado individualmente. Um eletrodo é aplicado ao corpo celular do neurônio pós-sináptico que vai registrar o potencial de membrana. Na parte 1 do experimento, será testada a interação de dois PEPS estimulando o axônio A e, em seguida, depois de um curto período, estimulando-o de novo. A parte 1 da Figura 6.31 mostra que não ocorre interação alguma entre os dois PEPS. A razão para isso é que a mudança no potencial de membrana associada ao PEPS é bastante curta, como acontece com todos os potenciais graduados. Em poucos milissegundos (no momento em que estimulamos o axônio A pela segunda vez), a célula pós-sináptica já retornou a sua condição de repouso.

Na parte 2, estimulamos o axônio A pela segunda vez antes do término do primeiro PEPS; o segundo potencial sináptico soma-se ao prévio e cria uma despolarização maior que aquela produzida por um estímulo sozinho. Isso é chamado de **somação temporal**, pois os sinais chegam da mesma célula pré-sináptica em *momentos* diferentes. Os potenciais se somam porque um influxo extra de íons positivos ocorre antes que os íons que permeiam para fora da membrana a tenham feito voltar ao potencial de repouso.

Na parte 3 da Figura 6.31, o axônio B é, primeiramente, estimulado sozinho para determinar sua resposta e, depois disso, os axônios A e B são estimulados simultaneamente. Os PEPS resultantes dos estímulos provenientes dos dois neurônios separados também se somam no neurônio pós-sináptico, produzindo um grau maior de despolarização. Embora seja claramente necessário que a estimulação de A e B ocorra com pouca diferença temporal para que a somação possa acontecer, esse processo é chamado de **somação espacial** porque os dois estímulos ocorrem em diferentes *locais* na célula. A interação de múltiplos PEPS por meio da somação espacial e temporal pode aumentar o fluxo para dentro de íons positivos e levar a membrana pós-sináptica ao limiar de forma a iniciar potenciais de ação (ver parte 4 da Figura 6.31).

Até agora, testamos apenas os padrões de interação de sinapses excitatórias. Uma vez que PEPS e PIPS são decorrentes de correntes locais opostamente direcionadas, um tende a cancelar o outro, e há pouca ou nenhuma alteração efetiva no potencial de membrana quando ambos, A e B, são estimulados (ver Figura 6.31, parte 5). Potenciais inibitórios também podem demonstrar somação temporal e espacial.

Dependendo da resistência da membrana pós-sináptica e da quantidade de carga que se desloca pelos canais iônicos dependentes de ligantes, o potencial sináptico vai se disseminar a um grau maior ou menor pela membrana plasmática da célula.

A membrana de uma área grande da célula despolariza-se um pouco durante a ativação de uma sinapse excitatória e ligeiramente se hiperpolariza ou estabiliza durante a ativação de uma sinapse inibitória, embora esses potenciais graduados diminuam com a distância da junção sináptica (**Figura 6.32**). Estímulos partindo de mais de uma sinapse podem resultar em somação dos potenciais sinápticos, o que pode então desencadear um potencial de ação.

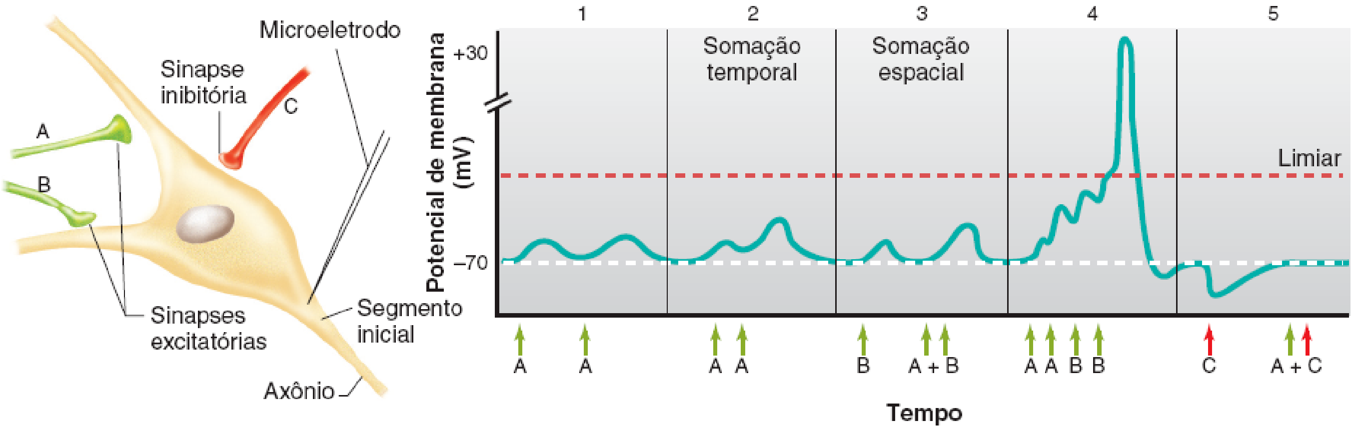


Figura 6.31 Interação de PEPS e PIPS no neurônio pós-sináptico. Os neurônios pré-sinápticos (A-C) foram estimulados nos momentos indicados pelas setas, e o potencial de membrana resultante foi registrado na célula pós-sináptica por um microeletrodo.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como os traços na parte 5 seriam diferentes se a sinapse excitatória (A) estivesse muito mais próxima do segmento inicial do que a sinapse inibitória (C)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Nos exemplos anteriores, nos referimos ao limiar do neurônio pós-sináptico como se fosse o mesmo em todas as regiões da célula. Entretanto, as diferentes partes do neurônio apresentam limiares distintos. Em geral, o segmento inicial revela um limiar mais negativo (*i. e.*, muito mais perto do potencial de repouso) do que a membrana do corpo celular e dos dendritos. Isso decorre da densidade mais alta dos canais de Na^+ dependentes de voltagem nessa área da membrana. Portanto, o segmento inicial é mais responsivo a pequenas mudanças no potencial de membrana que ocorrem em resposta a potenciais sinápticos no corpo celular e nos dendritos. O segmento inicial alcança o limiar sempre que PEPS suficientes se somam. O potencial de ação resultante é, assim, propagado a partir desse ponto pelo axônio.

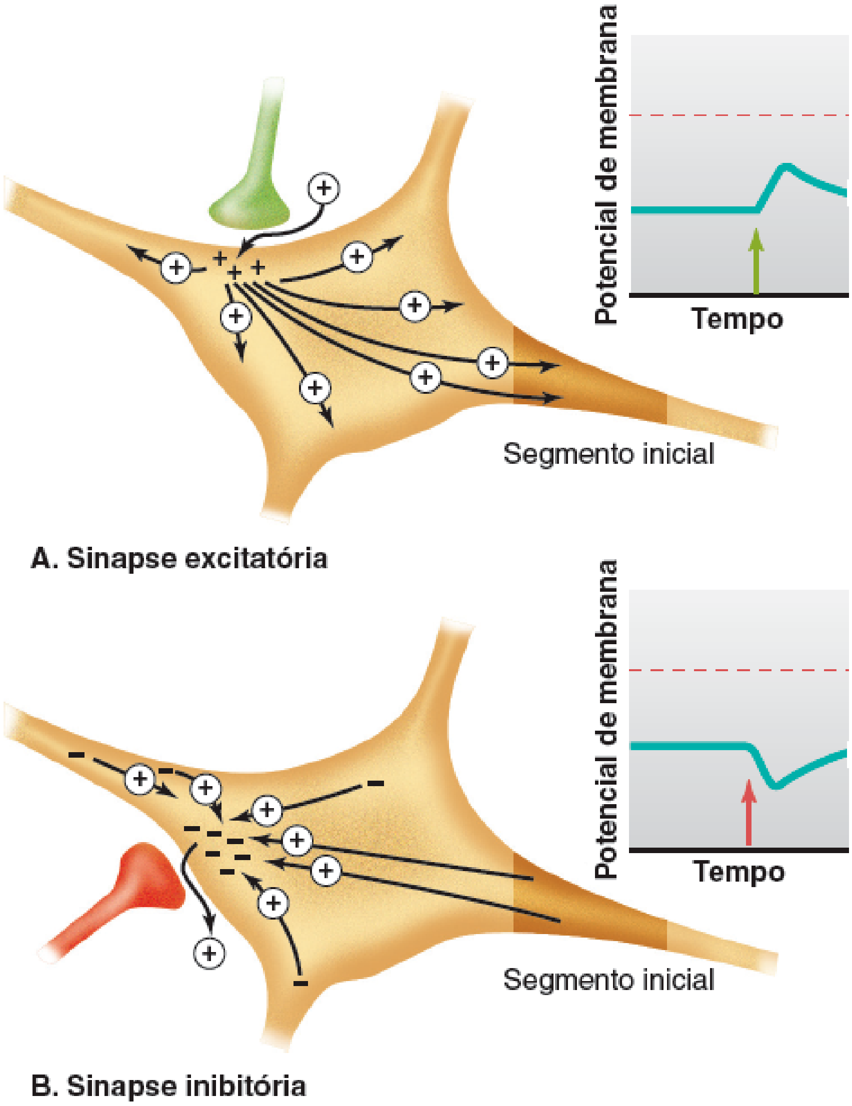


Figura 6.32 Comparação das sinapses excitatória e inibitória, mostrando o sentido da corrente elétrica pela célula pós-sináptica após a ativação sináptica. **A.** A corrente pela célula pós-sináptica afasta-se da sinapse excitatória e pode despolarizar o segmento inicial. **B.** A corrente pela célula pós-sináptica segue em sentido à sinapse inibitória e pode hiperpolarizar o segmento inicial. A seta no gráfico indica o momento do estímulo.

O fato de que o segmento inicial normalmente apresenta o menor limiar explica o motivo pelo qual os locais de sinapses individuais na célula pós-sináptica são importantes. Uma sinapse localizada perto do segmento inicial produz uma mudança de voltagem maior no segmento inicial do que uma sinapse no ramo mais externo de um dendrito, pois expõe o segmento inicial a uma corrente local maior. Em alguns neurônios, entretanto, sinais provenientes de dendritos distantes do segmento inicial podem ser incrementados pela presença de alguns canais de Na^{+} dependentes de voltagem em partes desses dendritos.

Potenciais pós-sinápticos duram muito mais que potenciais de ação. No caso de PEPS cumulativos promoverem a manutenção do segmento inicial despolarizado ao nível limiar depois do disparo de um potencial de ação e do término do período refratário, um segundo potencial de ação ocorre. De fato, enquanto a membrana estiver despolarizada ao nível limiar, os potenciais de ação continuarão surgindo. As respostas neuronais quase sempre ocorrem em salvas de potenciais de ação mais do que na forma de eventos isolados únicos.

6.12 Potência sináptica

Eventos sinápticos individuais – sejam excitatórios ou inibitórios – foram apresentados como se seus efeitos fossem constantes e reproduzíveis. Na verdade, existe uma enorme variabilidade nos potenciais pós-sinápticos que seguem o estímulo pré-sináptico. A efetividade ou a potência de uma determinada sinapse é influenciada tanto por mecanismos pré-sinápticos quanto pós-sinápticos.

Mecanismos pré-sinápticos

Uma terminação pré-sináptica não libera uma quantidade constante de neurotransmissor toda vez que é ativada. Um motivo para essa variação envolve a concentração de Ca^{2+}. Os íons cálcio que entraram na terminação durante os potenciais de ação prévios são bombeados para fora da célula ou (temporariamente) para dentro das organelas intracelulares. Se a remoção de Ca^{2+} não

acompanhar a entrada de Ca^{2+}, como pode ocorrer durante a estimulação de alta frequência, a concentração de Ca^{2+} na terminação e, consequentemente a quantidade de neurotransmissor liberada na estimulação seguinte, será maior do que o normal. Quanto mais neurotransmissor é liberado, maior o número de canais iônicos abertos na membrana pós-sináptica e maior a amplitude do PEPS ou PIPS na célula pós-sináptica.

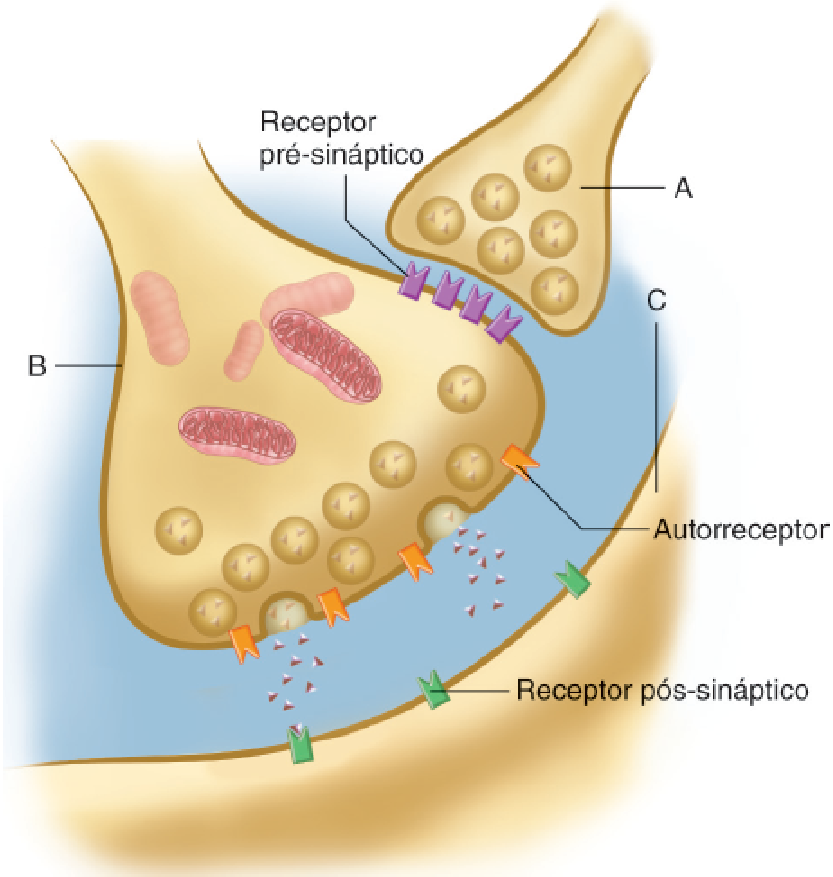


Figura 6.33 Sinapse pré-sináptica (axo-axônica) entre a terminação axônica de A e a terminação axônica de B. A célula C é pós-sináptica à célula B.

O efluxo de neurotransmissor de algumas terminações pré-sinápticas também é alterado pela ativação de receptores membranares nas próprias terminações. A ativação desses receptores pré-sinápticos influencia o influxo de Ca^{2+} na terminação e, dessa forma, na quantidade de vesículas com neurotransmissor que liberam neurotransmissor na fenda sináptica. Esses receptores pré-sinápticos podem ser associados a uma segunda terminação sináptica conhecida como **sinapse axo-axônica**, na qual a terminação axônica de um neurônio acaba na terminação axônica de outro. Por exemplo, na **Figura 6.33**, o neurotransmissor liberado por A se liga aos receptores em B, resultando em mudança na quantidade de neurotransmissor liberado por B em resposta aos potenciais de ação. Dessa maneira, o neurônio A não exerce efeito direto sobre o neurônio C, porém exerce uma importante influência na capacidade de B influenciar C. O neurônio A exerce, então, efeito pré-sináptico na sinapse entre B e C. Dependendo do tipo de receptores pré-sinápticos ativados pelo neurotransmissor do neurônio A, o efeito pré-sináptico pode diminuir a quantidade de neurotransmissor liberado de B (**inibição pré-sináptica**) ou aumentá-lo (**facilitação pré-sináptica**).

As sinapses axo-axônicas, como A na Figura 6.33, podem alterar a concentração de Ca^{2+} na terminação axônica de B, ou até mesmo afetar a síntese de neurotransmissor de lá. Os mecanismos que ocasionam esses efeitos variam de sinapse para sinapse. Os receptores na terminação axônica do neurônio B podem ser ionotrópicos, caso em que o potencial de membrana da terminação é rápida e diretamente afetado pelo neurotransmissor de A. Alternativamente, eles podem ser metabotrópicos, caso em que a alteração do maquinário sináptico por segundos mensageiros é geralmente mais lenta em iniciar e de duração mais longa. Em qualquer caso, se a concentração de Ca^{2+} na terminação axônica B aumenta, o número de vesículas que liberam neurotransmissores a partir de B aumenta. A diminuição de Ca^{2+} reduz a quantidade de vesículas liberando transmissores. Sinapses axo-axônicas são importantes, pois controlam de maneira seletiva o estímulo específico ao neurônio pós-sináptico C. Esse tipo de sinapse é particularmente comum na modulação do estímulo sensorial. Por exemplo, na modulação das vias de dor (discutido no Capítulo 7).

Alguns receptores nas terminações pré-sinápticas não são associados às sinapses axo-axônicas. Em lugar disso, são ativados por neurotransmissores ou outros mensageiros químicos liberados pelos neurônios vizinhos ou da glia, ou, até mesmo, pela própria terminação axônica. No último caso, os receptores são chamados de **autorreceptores** (ver Figura 6.33) e fornecem um importante mecanismo de *feedback* que o neurônio pode usar para regular sua própria liberação de neurotransmissor. Na maioria

dos casos, o neurotransmissor liberado atua sobre os autorreceptores para diminuir sua própria liberação, promovendo, desse modo, controle por *feedback* negativo.

Mecanismos pós-sinápticos

Também existem mecanismos *pós-sinápticos* para variar a potência sináptica. Por exemplo, conforme descrito no Capítulo 5, existem muitos tipos e subtipos de receptores para cada tipo de neurotransmissor. Os diferentes tipos de receptores operam por mecanismos distintos de transdução de sinal e podem exercer efeitos diferentes – muitas vezes opostos – sobre os mecanismos pós-sinápticos que eles influenciam. Um dado mecanismo de transdução de sinal pode ser regulado por múltiplos neurotransmissores e os vários sistemas de segundos mensageiros que afetam um canal podem interagir um com o outro.

Lembre-se, também de acordo com o Capítulo 5, que o número de receptores não é constante, variando com a infrarregulação e a suprarregulação, por exemplo. Além disso, a capacidade de um determinado receptor de responder ao seu neurotransmissor pode mudar. Assim, em alguns sistemas, um receptor pode responder normalmente ao ser exposto pela primeira vez ao neurotransmissor, mas então, eventualmente, deixa de responder apesar da presença contínua do neurotransmissor desse receptor. Esse fenômeno é conhecido como **dessensibilização do receptor**, que é um dos motivos pelos quais pessoas viciadas muitas vezes desenvolvem tolerância às substâncias que elevam a concentração de determinados neurotransmissores cerebrais, forçando-as a aumentar a quantidade da substância para obter o efeito desejado (ver Capítulo 8).

Imagine a complexidade quando um cotransmissor (ou diversos cotransmissores) é liberado junto com o neurotransmissor para agir sobre receptores pós-sinápticos e, talvez, também sobre os pré-sinápticos! Claramente, as possíveis variações na transmissão são muitas, até mesmo em apenas uma sinapse, e fornecem mecanismos pelos quais a potência sináptica pode ser alterada em resposta a modificações das condições, parte do fenômeno da *plasticidade* descrito no começo deste capítulo.

Modificação da transmissão sináptica por substâncias e doenças

A grande maioria das substâncias terapêuticas, ilícitas e tidas como “recreativas” que atuam no sistema nervoso o faz por meio da alteração de mecanismos sinápticos e, com isso, da potência sináptica. As substâncias interferem ou estimulam os processos normais no neurônio envolvidos na síntese, no armazenamento e na liberação de neurotransmissor e na ativação de receptores. Os mecanismos sinápticos marcados na **Figura 6.34** são importantes para a função sináptica e vulneráveis aos efeitos de substâncias psicoativas.

Lembre-se do Capítulo 5, o qual afirma que ligantes que se ligam a um receptor e induzem resposta semelhante à ativação normal desse receptor são chamados de **agonistas,** e aqueles que se ligam ao receptor, porém são incapazes de ativá-lo são chamados de **antagonistas**. Pela ocupação dos receptores, os antagonistas impedem a ligação dos neurotransmissores normais na sinapse. Agonistas e antagonistas específicos podem afetar receptores em membranas tanto pré-sinápticas quanto pós-sinápticas.

Doenças também podem afetar os mecanismos sinápticos. Por exemplo, o distúrbio neurológico tétano é causado pelo bacilo *Clostridium tetani*, o qual produz uma toxina (***toxina tetânica***). Essa toxina é uma protease que destrói as proteínas SNARE na terminação pré-sináptica de forma que a fusão das vesículas com a membrana é impedida, inibindo a liberação de neurotransmissor. A toxina tetânica afeta especificamente os neurônios inibitórios no SNC que normalmente são importantes na supressão dos neurônios que promovem a ativação de músculo esquelético. Portanto, a toxina tetânica resulta em aumento da contração muscular e uma paralisia espástica ou rígida. As toxinas do bacilo *Clostridium botulinum*, que causa ***botulismo***, também bloqueiam a liberação de neurotransmissor das vesículas sinápticas pela destruição das proteínas SNARE. Entretanto, essas toxinas afetam as sinapses excitatórias que ativam músculos esqueléticos; consequentemente, o botulismo é caracterizado por diminuição da contração muscular, ou uma paralisia flácida. Doses baixas de um tipo de toxina botulínica (Botox®) são injetadas com fins terapêuticos para tratar várias condições, as quais incluem rugas faciais, sudorese intensa, piscar palpebral incontrolável, desalinhamento dos olhos e outras.

O **Quadro 6.5** resume os fatores que determinam a potência sináptica.

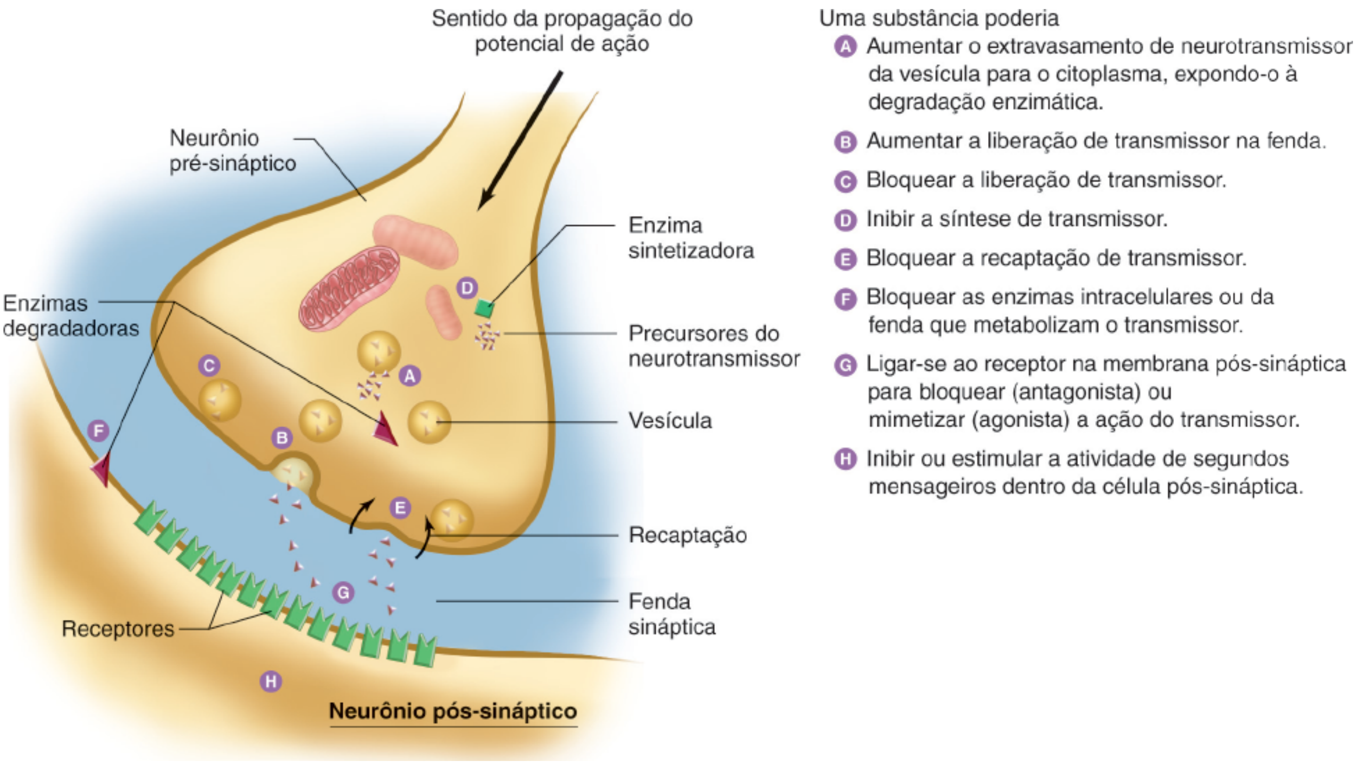


Figura 6.34 Possíveis ações de substâncias em uma sinapse.

Quadro 6.5 **Fatores que determinam a potência sináptica.**

I. Fatores pré-sinápticos
   A. Disponibilidade de neurotransmissor
      1. Disponibilidade de moléculas precursoras
      2. Quantidade (ou atividade) de enzima limitante na via da síntese do neurotransmissor
   B. Potencial de membrana da terminação axônica
   C. Ca^{2+} na terminação axônica
   D. Ativação dos receptores membranares na terminação pré-sináptica
      1. Sinapses axo-axônicas
      2. Autorreceptores
      3. Outros receptores
   E. Determinadas substâncias e doenças, que atuam via mecanismos A–D
II. Fatores pós-sinápticos
   A. História pregressa imediata de estado elétrico da membrana pós-sináptica (p. ex., excitação ou inibição decorrente de somação temporal ou espacial)
   B. Efeitos de outros neurotransmissores ou neuromoduladores atuando no neurônio pós-sináptico
   C. Infrarregulação ou suprarregulação e dessensibilização de receptores
   D. Determinadas substâncias e doenças
III. Fatores gerais
   A. Área de contato sináptico
   B. Destruição enzimática de neurotransmissor
   C. Geometria da via de difusão
   D. Recaptação de neurotransmissor

6.13 Neurotransmissores e neuromodulares

Enfatizamos a função dos neurotransmissores na evocação de PEPS e PIPS. No entanto, certos mensageiros químicos provocam respostas complexas que não podem ser descritas como simples PEPS ou PIPS. A palavra *modulação* é usada para essas respostas complexas, e os mensageiros que as causam são chamados de **neuromodulares**. As distinções entre neuromoduladores e neurotransmissores nem sempre são claras. De fato, certos neuromoduladores são muitas vezes sintetizados pela célula pré-sináptica e coliberados com o neurotransmissor. Para ficar mais complexo, muitos hormônios, fatores parácrinos e mensageiros usados pelo sistema imunológico atuam como neuromoduladores.

Os neuromoduladores frequentemente modificam a resposta da célula pós-sináptica frente a neurotransmissores específicos, ampliando ou amortecendo a efetividade da atividade sináptica em andamento. Alternativamente, eles podem mudar síntese, liberação, recaptação ou metabolismo de um transmissor de uma célula pré-sináptica. Em outras palavras, eles alteram a efetividade da sinapse.

Em geral, os receptores de neurotransmissores influenciam canais iônicos que afetam de maneira direta a excitação ou inibição da célula pós-sináptica. Esses mecanismos operam em milissegundos. Os receptores de neuromoduladores, por outro lado, mais frequentemente causam alterações nos processos metabólicos em neurônios, muitas vezes via proteínas G acopladas a sistemas de segundos mensageiros. Tais mudanças, as quais podem ocorrer ao longo de minutos, horas ou até mesmo dias, incluem alterações na atividade enzimática ou na síntese de proteínas, por influências na transcrição de DNA. Assim, os neurotransmissores estão envolvidos na comunicação rápida, enquanto os neuromoduladores tendem a estar associados a eventos mais lentos como aprendizado, desenvolvimento e estados motivacionais.

A quantidade de substâncias conhecidas por atuarem como neurotransmissores ou neuromoduladores é grande e continua crescendo. O **Quadro 6.6** fornece um painel para categorizar essa lista. Uma enorme quantidade de informações já se acumulou sobre síntese, metabolismo e mecanismos de ação desses mensageiros – material que vai muito além do escopo deste livro. As seções seguintes, portanto, apresentam apenas algumas generalizações básicas sobre alguns neurotransmissores-chave. Por questões de simplicidade, usamos o termo *neurotransmissor* em sentido geral, percebendo que algumas vezes o mensageiro pode ser descrito de maneira mais apropriada como neuromodulador.

Uma observação relacionada à terminologia deve ser incluída aqui. Os neurônios são muitas vezes nomeados com o sufixo -*érgico*; o prefixo ausente é o tipo de neurotransmissor que o neurônio libera. Por exemplo, *dopaminérgico* se aplica a neurônios que liberam o neurotransmissor dopamina.

Acetilcolina

A **acetilcolina** (**ACh**) é o principal neurotransmissor do SNP na junção neuromuscular (onde o neurônio motor faz contato com a célula muscular esquelética; ver Capítulo 9) e no cérebro. Os neurônios que liberam ACh são chamados de neurônios **colinérgicos**. Os corpos celulares dos neurônios colinérgicos cerebrais estão concentrados em relativamente poucas áreas, porém seus axônios estão amplamente distribuídos.

A acetilcolina é sintetizada a partir da colina (um nutriente comum encontrado em muitos alimentos) e da acetilcoenzima A no citoplasma de terminações sinápticas e armazenada em vesículas sinápticas. Depois de ser liberada e ativar receptores na membrana pós-sináptica, a concentração de ACh na membrana pós-sináptica diminui (cessando a ativação do receptor) devido à ação da enzima **acetilcolinesterase**. Essa enzima está localizada nas membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas e rapidamente destrói a ACh, liberando colina e acetato. A colina é transportada de volta às terminações axônicas pré-sinápticas, onde é reutilizada na síntese de nova ACh. Algumas armas químicas, como o gás ***sarin*** (organofosforado), inibem a acetilcolinesterase, promovendo a formação de ACh na fenda sináptica. Isso resulta em estimulação excessiva dos receptores pós-sinápticos de ACh, causando, a princípio, contrações musculares sem controle, mas, que no fim, levam a dessensibilização do receptor e paralisia.

Quadro 6.6	Classes de algumas substâncias químicas supostas ou conhecidas como neurotransmissores ou neuromoduladores.
I.	Acetilcolina (ACh)
II.	Aminas biogênicas
	A. Catecolaminas
	1. Dopamina (DA)
	2. Norepinefrina (NE)
	3. Epinefrina (Ep)
	B. Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)
	C. Histamina
III.	Aminoácidos

A. Aminoácidos excitatórios; por exemplo, glutamato

B. Aminoácidos inibitórios; por exemplo, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina

IV. Neuropeptídios

Por exemplo, opioides endógenos, ocitocina, taquicininas

V. Gases

Por exemplo, óxido nítrico, monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio

VI. Purinas

Por exemplo, adenosina e ATP

Há dois tipos gerais de receptores de ACh, os quais são diferenciados por sua responsividade a dois agentes químicos diferentes.

Receptores nicotínicos de acetilcolina. Lembre-se de que, embora um receptor seja considerado específico para um determinado ligante, tal como a ACh, a maioria dos receptores reconhece compostos naturais ou sintéticos que exibem algum grau de similaridade química àquele ligante. Alguns receptores de ACh respondem não apenas à acetilcolina como também ao composto nicotina, e, por isso, ficaram conhecidos como **receptores nicotínicos**. ***Nicotina*** é um composto vegetal alcaloide que constitui 1 a 2% dos produtos à base de tabaco. Também está contida em tratamentos contra o tabagismo, como *sprays* nasais, chicletes e adesivos transdérmicos. A estrutura hidrofóbica da nicotina possibilita sua rápida absorção pelos capilares pulmonares, membranas mucosas, pele e barreira hematencefálica. O receptor nicotínico de acetilcolina é um exemplo excelente de receptor que contém canal iônico (*i. e.*, um canal iônico dependente de ligante). Nesse caso, o canal é permeável tanto aos íons sódio quanto os íons potássio, mas como Na^+ tem a maior força eletroquímica, o efeito da abertura desses canais é a despolarização. Os receptores nicotínicos estão presentes na junção neuromuscular e, de acordo com explicação encontrada no Capítulo 9, diversos antagonistas do receptor nicotínico são toxinas que induzem a paralisia. Os receptores nicotínicos no cérebro são importantes nas funções cognitivas e comportamentais. Por exemplo, um sistema colinérgico que emprega receptores nicotínicos apresenta função principal na atenção, aprendizado e memória pelo reforço da capacidade de detectar e responder a estímulos significativos. Os receptores nicotínicos nas terminações pré-sinápticas nas vias retrógradas do cérebro explica o motivo de os produtos à base de tabaco estarem entre as substâncias mais viciantes conhecidas.

Receptores muscarínicos de acetilcolina. O outro tipo de receptor colinérgico é estimulado não apenas pela acetilcolina, mas também por muscarina, um veneno encontrado em alguns cogumelos; por isso, esses receptores são chamados de **receptores muscarínicos**. Esses receptores são metabotrópicos e se acoplam às proteínas G, as quais, por sua vez, alteram a atividade de várias enzimas e canais iônicos diferentes. Eles são prevalentes em algumas sinapses colinérgicas no cérebro e nas junções onde uma grande divisão do SNP inerva glândulas periféricas, tecidos e órgãos, como as glândulas salivares, as células musculares lisas e o coração. A ***atropina*** é um antagonista natural dos receptores muscarínicos, com muitas utilizações clínicas como em colírios que relaxam os músculos lisos da íris, e, com isso, as pupilas se dilatam, possibilitando a realização de exames oculares.

Doença de Alzheimer. Muitos neurônios colinérgicos no cérebro sofrem degeneração em pessoas com ***doença de Alzheimer***, uma doença cerebral que, em geral, tem relação com a idade e é a maior causa de declínio da função intelectual no final da vida. A doença de Alzheimer acomete 10 a 15% das pessoas com mais de 65 anos de idade e 50% das pessoas com mais de 85 anos. Por conta da degeneração dos neurônios colinérgicos, essa doença é associada à quantidade menor de ACh em determinadas áreas do cérebro e, até mesmo, à perda de neurônios pós-sinápticos que normalmente responderiam a ela. Esses defeitos e outros observados em outros sistemas neurotransmissores afetados pela doença têm relação com o declínio da linguagem e da capacidade cognitiva, confusão e perda de memória que caracterizam os indivíduos com doença de Alzheimer. Diversos mecanismos genéticos foram identificados como potenciais contribuintes para o risco maior de desenvolvimento de doença de Alzheimer. Um exemplo é o gene no cromossomo 19 que codifica uma proteína envolvida no transporte de colesterol na corrente sanguínea. Mutações genéticas nos cromossomos 1, 14 e 21 são associadas a concentrações anormalmente aumentadas de proteína beta-amiloide, a qual é relacionada à morte celular neuronal em uma forma grave da doença que pode começar até mesmo aos 30 anos de idade. Esse quadro emergente de fatores de risco genéticos é complexo e, em alguns casos, parece que existe o envolvimento simultâneo de vários genes. Algumas pesquisas também sugerem que fatores de estilo de vida como dieta, exercícios, engajamento social e estimulação metal podem contribuir para a possibilidade de perda de neurônios colinérgicos e desenvolvimento da doença de Alzheimer. É interessante observar que agentes químicos sintéticos que atuam como gás dos nervos, mas de maneira não tóxica, estão sendo usados hoje em dia para ajudar a retardar a progressão da doença de Alzheimer. Esses medicamentos não restauram as células colinérgicas perdidas, no entanto ajudam a aumentar a concentração de acetilcolina nas sinapses das células remanescentes pela inibição da atividade da acetilcolinesterase.

Aminas biogênicas

As **aminas biogênicas** são pequenas moléculas com carga elétrica, sintetizadas a partir de aminoácidos e que contêm um grupo amino ($R–NH_2$). As aminas biogênicas mais comuns são a dopamina, a norepinefrina, a serotonina e a histamina. A epinefrina, outra amina biogênica, não é um neurotransmissor comum no SNC, mas é o principal *hormônio* secretado pela medula suprarrenal. A norepinefrina é um importante neurotransmissor tanto nos componentes central quanto periférico do sistema nervoso.

Catecolaminas. A **dopamina (DA),** a **norepinefrina (NE) e epinefrina (Ep)** contêm um anel catecol (um anel de seis carbonos com dois grupos hidroxila adjacentes) e um grupo amino, motivo pelo qual são chamadas de **catecolaminas**. As catecolaminas são formadas a partir do aminoácido tirosina e compartilham as mesmas duas etapas iniciais nas suas vias sintéticas (Figura 6.35). A síntese das catecolaminas começa com a captação de tirosina pelas terminações axônicas e sua conversão a outro precursor, a L-di-hidroxifenilalanina **(L-dopa)**, pela enzima taxa-limitante na via, a tirosina hidroxilase. Dependendo das enzimas expressadas em um determinado neurônio, qualquer uma das três catecolaminas pode, no final, ser liberada. Os autorreceptores nas terminações pré-sinápticas modulam fortemente a síntese e a liberação das catecolaminas.

Depois da ativação dos receptores na célula pós-sináptica, a concentração de catecolamina na fenda sináptica cai, principalmente porque uma proteína transportadora de membrana transporta ativamente a catecolamina de volta à terminação axônica. Os neurotransmissores catecolamina também são degradados tanto no líquido extracelular como nas terminações axônicas por enzimas como **monoamina oxidase (MAO)**. As substâncias conhecidas como ***inibidores da monoamina oxidase (MAO)***aumentam a quantidade de norepinefrina e dopamina na sinapse, retardando sua degradação metabólica. Entre outras coisas, são usadas no tratamento de transtornos do humor, tais como alguns tipos de depressão.

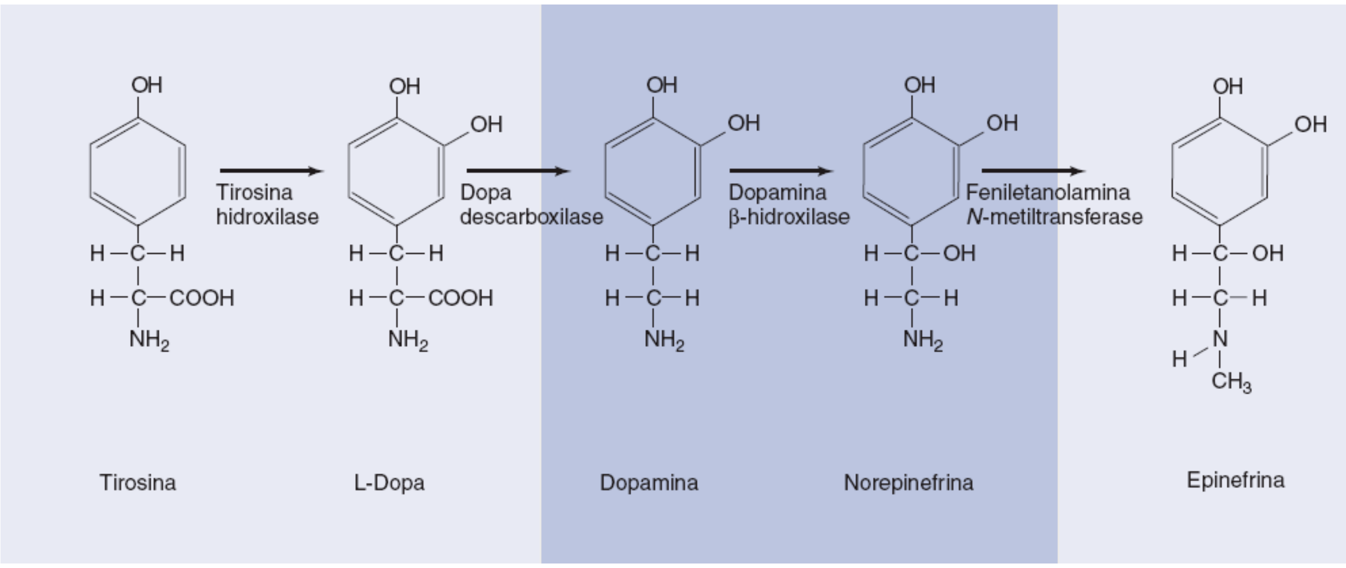


Figura 6.35 Via biossintética das catecolaminas. A tirosina hidroxilase é a enzima taxa-limitante, porém o neurotransmissor liberado pelo neurônio, em última análise, depende de qual das outras três enzimas está presente na célula. O quadro azul-escuro indica os neurotransmissores catecolamínicos mais comuns no SNC. A epinefrina é principalmente um hormônio liberado pelas glândulas suprarrenais.

No SNC, os corpos celulares dos neurônios que liberam catecolaminas se encontram no tronco encefálico e no hipotálamo. Embora o número desses neurônios seja relativamente pequeno, seus axônios ramificam-se bastante e vão praticamente para todas as partes do encéfalo e da medula espinal. Esses neurotransmissores possuem funções essenciais nos estados de consciência, humor, motivação, atenção direcionada, movimento, regulação da pressão arterial e liberação de hormônios, funções que serão abordadas em mais detalhes nos Capítulos 8, 10, 11 e 12.

A epinefrina e a norepinefrina também são sintetizadas nas glândulas suprarrenais. Por motivos históricos relacionados com os fisiologistas do século XIX, que se referiam às secreções da glândula suprarrenal como "adrenalina", o adjetivo "*adrenérgico*" é comumente usado para descrever os neurônios que liberam norepinefrina ou epinefrina, e também para designar os receptores aos quais esses neurotransmissores se ligam. Existem duas classes principais de receptores de epinefrina e norepinefrina: **receptores alfa-adrenérgicos** (**alfa-adrenorreceptores**) e **receptores beta-adrenérgicos** (**beta-adrenorreceptores**). Todos os receptores de catecolaminas são metabotrópicos, e, dessa forma, usam segundos mensageiros para transferir um sinal da superfície da célula para o citoplasma. Os alfa-adrenorreceptores existem em duas subclasses, α_1 e α_2. Eles atuam na pré-sinapse inibindo a liberação de norepinefrina (α_2) ou na pós-sinapse estimulando ou inibindo a atividade de diferentes tipos de canais de K^+ (α_1). Os beta-adrenorreceptores atuam por meio de proteínas G estimulantes para aumentar o cAMP na célula pós-sináptica. Há três subclasses de betarreceptores, β_1, β_2 e β_3, os quais funcionam de maneiras distintas nos diferentes tecidos (conforme será

descrito na Seção D e no Quadro 6.11). As subclasses de alfa e betarreceptores são diferenciadas pelas drogas que os influenciam e seus sistemas de segundos mensageiros.

Serotonina. A **serotonina** (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT) é produzida a partir do triptofano, um aminoácido essencial. Em geral, seus efeitos têm início lento, indicando que ela funciona como um neuromodulador. Os neurônios serotoninérgicos inervam praticamente todas as estruturas no encéfalo e medula espinal e operam por meio de pelo menos 16 subtipos de receptores diferentes.

Em geral, a serotonina exerce efeito excitatório nas vias envolvidas no controle dos músculos e efeito inibitório nas vias que medeiam as sensações. A atividade dos neurônios serotoninérgicos é mínima ou está ausente durante o sono e máxima durante os estados de alerta. Além das suas contribuições para a atividade motora e para o sono, as vias serotoninérgicas também funcionam na regulação da ingestão alimentar, no comportamento reprodutivo e nos estados emocionais como humor e ansiedade.

Acredita-se que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a ***paroxetina***, ajudem no tratamento da depressão pela inativação do transportador 5-HT na membrana pré-sináptica, o qual medeia a recaptação de serotonina para a célula pré-sináptica. Isso, por sua vez, aumenta a concentração sináptica do neurotransmissor. É interessante observar que essas substâncias são muitas vezes associadas à diminuição do apetite, porém, paradoxalmente, promovem o ganho de peso decorrente do desarranjo das vias enzimáticas que regulam o metabolismo energético. Esse é um exemplo de como o uso de inibidores da recaptação de um neurotransmissor específico – algum com ações disseminadas – pode causar efeitos colaterais indesejados. A serotonina é encontrada tanto em células neurais quanto não neurais, com a maioria localizada fora do SNC. Na verdade, cerca de 90% da serotonina corporal total é encontrada no sistema digestivo, 8% nas plaquetas sanguíneas e células imunes e apenas 1 a 2% no cérebro.

A dietilamida do ácido lisérgico (***LSD***) estimula o subtipo 5-HT_{2A} de receptor de serotonina no cérebro. Apesar de o mecanismo não ser completamente compreendido, a alteração desse complexo receptor promove as intensas alucinações visuais que são produzidas pela ingestão de LSD.

Aminoácidos neurotransmissores

Além dos neurotransmissores sintetizados a partir de aminoácidos, diversos aminoácidos funcionam, eles próprios, como neurotransmissores. Embora os neurotransmissores aminoácidos quimicamente se enquadrem na categoria das aminas biogênicas, tradicionalmente são incluídos em uma categoria própria. Os neurotransmissores aminoácidos são, até agora, os neurotransmissores mais prevalentes no SNC, afetando quase todos os neurônios nesse local.

Glutamato. Existem vários **aminoácidos excitatórios**, porém o mais comum é o **glutamato**, o qual estima-se ser o neurotransmissor primário em 50% das sinapses excitatórias no SNC. Assim como outros neurotransmissores, a manipulação farmacológica dos receptores de glutamato tem permitido a identificação de subtipos específicos de receptores por sua capacidade de ligação a ligantes naturais e sintéticos. Embora existam receptores de glutamato metabotrópicos, a grande maioria é inotrópica, com dois subtipos importantes sendo encontrados nas membranas pós-sinápticas; são designados de **receptores AMPA** (identificados por sua ligação com o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e **receptores NMDA** (os quais se ligam ao *N*-metil-D-aspartato).

A atividade cooperativa dos receptores AMPA e NMDA tem sido implicada em um tipo de fenômeno chamado de **potenciação a longo prazo (LTP).** Esse mecanismo acopla a atividade frequente por uma sinapse com mudanças duradouras na força da sinalização e, por isso, acredita-se ser um dos principais processos celulares envolvidos no aprendizado e na memória. A **Figura 6.36** delineia o mecanismo de maneira gradativa. Quando um neurônio pré-sináptico dispara potenciais de ação (etapa 1), o glutamato é liberado das terminações pré-sinápticas (etapa 2) e se liga tanto a receptores AMPA quanto NMDA nas membranas pós-sinápticas (etapa 3). Os receptores AMPA funcionam exatamente como os receptores excitatórios pós-sinápticos discutidos antes – quando o glutamato se liga, o canal se torna permeável tanto a Na^+ quanto a K^+, porém a entrada maior de Na^+ cria um PEPS despolarizante na célula pós-sináptica (etapa 4). Em contraste, canais receptores NMDA também medeiam um fluxo substancial de Ca^{2+}, porém sua abertura requer mais do que apenas a ligação com o glutamato. Um íon magnésio bloqueia os canais NMDA quando a voltagem da membrana está próxima à do potencial de repouso negativo, e para tirá-lo do caminho, a membrana precisa sofrer despolarização significativa pela corrente que passa pelos canais AMPA (etapa 5). Isso explica o porquê da necessidade de uma alta frequência de potenciais de ação pré-sinápticos para completar o mecanismo de potenciação a longo prazo. Em baixas frequências, há somação temporal insuficiente de PEPS–receptor AMPA para produzir os 20 a 30 mV de despolarização necessária para deslocar o íon magnésio, e, portanto, os receptores NMDA não se abrem. Quando a despolarização é suficiente, no entanto, os receptores NMDA se abrem, permitindo que Ca^{2+} entre na célula pós-sináptica (etapa 6). Os íons cálcio, por sua vez, ativam uma cascata de segundo mensageiro na célula pós-sináptica que inclui a ativação persistente de múltiplas proteínas quinases diferentes, estimulação da expressão genética, síntese de proteínas e, por fim, aumento duradouro da sensibilidade do neurônio pós-sináptico ao glutamato (etapa 7). Esse sistema de segundo mensageiro também pode ativar a intensificação a longo prazo da liberação de glutamato pré-sináptico via sinais retrógrados que ainda não foram identificados (etapa 8). Cada potencial de ação subsequente que chega por essa célula pré-sináptica promove uma despolarização maior da membrana pós-sináptica. Desse modo, a ativação repetida e intensa de um padrão particular de disparo sináptico (como

você faria ao estudar para uma prova) promove mudanças químicas e estruturais que facilitam a atividade futura ao longo dessas mesmas vias (como pode ocorrer ao lembrar-se do que aprendeu).

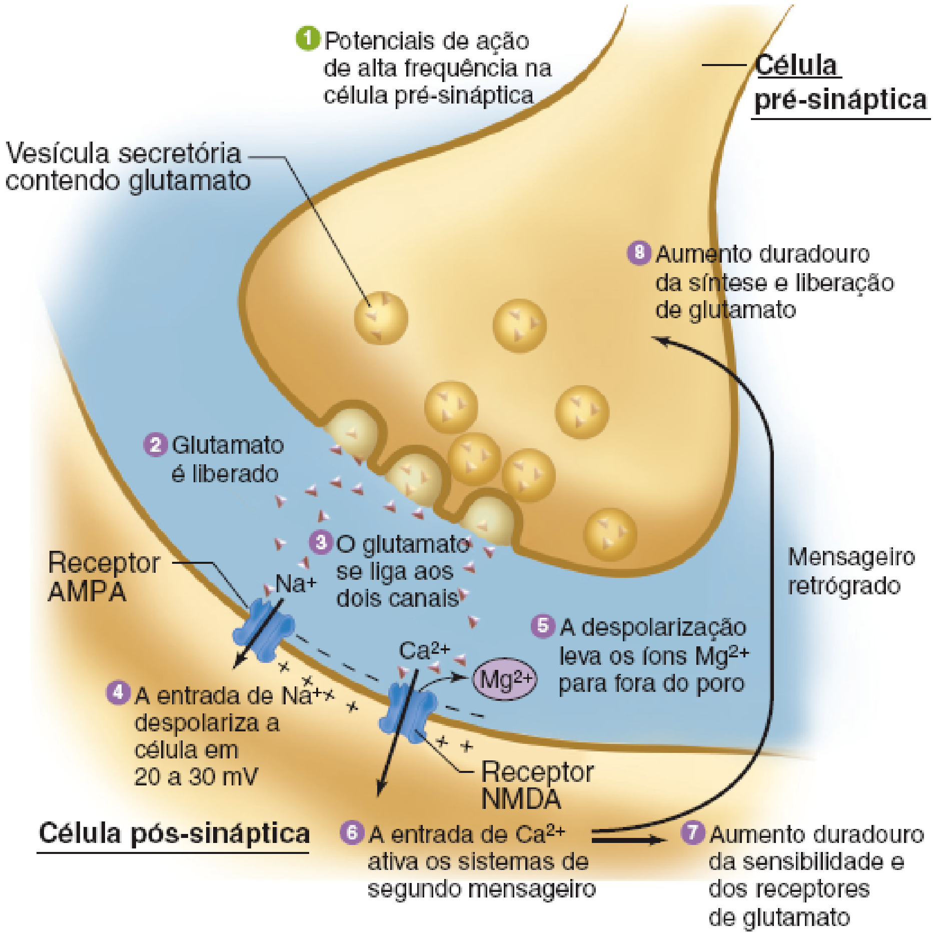


Figura 6.36 Potenciação a longo prazo nas sinapses glutamatérgicas. Episódios de disparos intensos por uma sinapse resultam em alterações estruturais e químicas que amplificam a potência da sinalização sináptica durante ativação subsequente. Procure no texto a descrição de cada etapa; os detalhes do mecanismo que liga as etapas 1 e 2 foram descritos na Figura 6.27. Observe que tanto os receptores AMPA quanto NMDA são canais de cátions não específicos que também permitem o fluxo de K^+, entretanto os fluxos efetivos de Na^+ e Ca^{2+} indicados são mais relevantes para o mecanismo de LTP, conforme descrito no texto.

Os receptores NMDA também vêm sendo implicados na mediação da **excitotoxicidade**. Trata-se de um fenômeno em que a lesão ou morte de algumas células cerebrais (devido, por exemplo, ao bloqueio ou ruptura de vasos sanguíneos) rapidamente se espalha para regiões adjacentes. Quando as células que contêm glutamato morrem e suas membranas se rompem, a inundação de glutamato estimula excessivamente os receptores AMPA e NMDA nos neurônios próximos. A estimulação excessiva desses neurônios promove o acúmulo de concentrações tóxicas de Ca^{2+} intracelular, o que, por sua vez, mata esses neurônios e promove *sua* ruptura, e a onda de danos espalha-se de maneira progressiva. Experimentos recentes e experimentos clínicos sugerem que a administração de antagonistas do receptor NMDA pode ajudar a minimizar a disseminação da morte celular após lesões encefálicas.

GABA. **GABA** (**ácido gama-aminobutírico**) é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro. Embora não seja um dos 20 aminoácidos usados na formação de proteínas, é classificado com os neurotransmissores aminoácidos porque é uma forma modificada do glutamato. Com raras exceções, os neurônios GABAérgicos no cérebro são pequenos interneurônios que atenuam a atividade nos circuitos neurais. Pós-sinapticamente, GABA pode ligar-se a receptores ionotrópicos e metabotrópicos. O receptor ionotrópico aumenta o fluxo de Cl^- para dentro da célula, resultando em hiperpolarização (um PIPS) da membrana pós-sináptica. Além do local de ligação com o GABA, esse receptor apresenta diversos outros locais de ligação para outros compostos, incluindo esteroides, barbitúricos e benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos, como ***alprazolam*** e ***diazepam***, reduzem a ansiedade, controlam convulsões e induzem o sono pelo aumento do fluxo de Cl^- através do receptor GABA.

As sinapses que usam GABA também se encontram entre os muitos alvos do etanol (álcool etílico) encontrado nas bebidas alcoólicas. O etanol estimula as sinapses GABA e simultaneamente inibe as sinapses excitatórias com glutamato, exercendo um efeito geral de depressão global da atividade elétrica do cérebro. Desse modo, conforme o conteúdo sanguíneo de álcool de uma pessoa vai subindo, uma redução progressiva na capacidade cognitiva ocorre, juntamente com inibição da percepção sensorial (audição e equilíbrio em particular), perda da coordenação motora, comprometimento da capacidade de julgamento, perda de memória e inconsciência. Doses muito elevadas de etanol são, às vezes, fatais devido à supressão dos centros localizados no

tronco encefálico responsáveis pela regulação dos sistemas circulatório e respiratório. As vias de sinalização de opioides dopaminérgicos e endógenos (discutidas na próxima seção) também são afetadas pelo etanol, o que resulta em elevação a curto prazo do humor ou euforia. O envolvimento dessas vias é a base do desenvolvimento da dependência alcoólica a longo prazo em algumas pessoas.

Glicina. **Glicina** é o principal neurotransmissor liberado pelos interneurônios inibitórios na medula espinal e no tronco encefálico. A glicina se liga a receptores ionotrópicos nas células pós-sinápticas, as quais permitem a entrada de Cl^-, evitando, dessa maneira, a aproximação do limiar para disparar potenciais de ação. A função normal dos neurônios glicinérgicos é essencial para a manutenção do equilíbrio entre a atividade inibitória e excitatória nos centros de integração da medula espinal que regulam a contração dos músculos esqueléticos. Isso torna-se aparente em casos de envenenamento pela neurotoxina ***estricnina***, um antagonista dos receptores de glicina muitas vezes usado para matar roedores. As vítimas sofrem hiperexcitabilidade por todo o sistema nervoso, o que provoca convulsões, contração espástica dos músculos esqueléticos e, por fim, morte decorrente do comprometimento dos músculos da respiração.

Neuropeptídios

Os **neuropeptídios** são compostos por dois ou mais aminoácidos unidos por ligações peptídicas. Cerca de 100 neuropeptídios foram identificados, porém suas funções fisiológicas não são todas conhecidas. Parece que a evolução favoreceu os mesmos mensageiros químicos para uso em circunstâncias bastante diferentes, e muitos dos neuropeptídios já foram identificados em tecidos não neurais, onde funcionam como hormônios ou substâncias parácrinas. Em geral, apresentam o mesmo nome de quando foram descobertos no tecido não neural.

Os neuropeptídios são formados de maneira diferente dos outros neurotransmissores, os quais são sintetizados nas terminações axônicas por bem poucas etapas mediadas por enzimas. Os neuropeptídios, em contraste, derivam de grandes proteínas precursoras, as quais apresentam pouca, se alguma, atividade biológica inerente. A síntese desses precursores, direcionada pelo mRNA, ocorre nos ribossomos, os quais existem apenas no corpo celular e grandes dendritos do neurônio, muitas vezes a uma distância considerável das terminações axônicas ou varicosidades onde os peptídios são liberados.

No corpo celular, a proteína precursora é acondicionada em vesículas, as quais são deslocadas por transporte axonal para as terminações e varicosidades (rever a Figura 6.3), onde a proteína é clivada pelas peptidases específicas. Muitas das proteínas precursoras contêm múltiplos peptídios, os quais podem ser diferentes ou cópias de um peptídio. Os neurônios que liberam um ou mais neurotransmissores peptídios são coletivamente chamados de **peptidérgicos**. Em muitos casos, os neuropeptídios são cossecretados com outro tipo de neurotransmissor e atuam como neuromodulares.

A quantidade de neuropeptídio liberada das vesículas nas sinapses é significativamente menor que a quantidade de neurotransmissores não peptidérgicos, tais como as catecolaminas. Além disso, os neuropeptídios podem se difundir para longe da sinapse e afetar outros neurônios a alguma distância, caso em que são chamados de neuromoduladores. As ações desses neuromoduladores são mais duradouras (na ordem de várias centenas de milissegundos) do que quando neuropeptídios ou outras moléculas atuam como neurotransmissores. Depois da liberação, os neuropeptídios podem interagir ou com receptores ionotrópicos ou metabotrópicos. Por fim, são degradados pelas peptidases localizadas nas membranas neuronais.

Os **opioides endógenos** – um grupo de neuropeptídios que inclui a **betaendorfina**, as **dinorfinas** e as **encefalinas** – têm atraído muito interesse, pois seus receptores são os locais de ação de opioides como ***morfina*** e ***codeína***. Os opioides são poderosos ***analgésicos*** (*i. e.*, eles aliviam a dor sem provocar perda da consciência) e os opioides endógenos indubitavelmente exercem função na regulação da dor. Há também evidências de que os opioides atuem no comportamento alimentar e de ingestão de bebidas, na função do sistema circulatório e no humor e emoção.

Gases

Determinados gases de vida muito curta também atuam como neurotransmissores. O **óxido nítrico** é o mais bem compreendido, porém pesquisas recentes indicam que o **monóxido de carbono** e o **sulfeto de hidrogênio** também são emitidos pelos neurônios como sinais. Os gases não são liberados pela exocitose de vesículas pré-sinápticas, nem se ligam a receptores de membrana plasmática pós-sináptica. São produzidos por enzimas nas terminações axônicas (em resposta à entrada de Ca^{2+}) e simplesmente se difundem de seus locais de origem para uma célula no líquido intracelular de outros neurônios ou células efetoras, onde se ligam e ativam proteínas. Por exemplo, o óxido nítrico liberado pelos neurônios ativa a guanilila ciclase nas células recipientes. Essa enzima aumenta a concentração do segundo mensageiro GMP cíclico, que, por sua vez, pode alterar a atividade de canais iônicos na célula pós-sináptica.

O óxido nítrico atua em uma série espantosa de eventos neuralmente mediados – aprendizado, desenvolvimento, tolerância a medicamentos/drogas, ereção clitoriana e peniana e modulação motora e sensorial, para nomear alguns. Paradoxalmente, também está implicado no dano neural que resulta, por exemplo, da suspensão do fluxo de sangue para o cérebro ou de uma lesão na cabeça. Nos capítulos posteriores, veremos que o óxido nítrico é produzido não apenas nos sistemas nervosos central e periférico, como também por diversas células não neurais; por exemplo, o óxido nítrico exerce importantes funções parácrinas nos sistemas circulatório e imunológico, entre outros.

Purinas

Outros neurotransmissores não tradicionais incluem as purinas, o **ATP** e a **adenosina**, que atuam principalmente como neuromoduladores. ATP é encontrado em todas as vesículas pré-sinápticas e é coliberado com um ou mais neurotransmissores em resposta ao influxo de Ca^{2+} na terminação. A adenosina deriva do ATP pela atividade enzimática que ocorre no compartimento extracelular. Tanto receptores pré-sinápticos quanto pós-sinápticos foram descritos para a adenosina, e as funções que essas substâncias exercem no sistema nervoso e em outros tecidos são áreas ativas de pesquisa.

6.14 Comunicação neuroefetora

Até agora, descrevemos os efeitos dos neurotransmissores liberados nas sinapses entre os neurônios. Entretanto, muitos neurônios do SNP não terminam em sinapses com outros neurônios, mas sim em junções neuroefetoras nas células musculares, glandulares e outras. Os neurotransmissores liberados por essas terminações neuronais eferentes ou varicosidades fornecem a ligação pela qual a atividade elétrica do sistema nervoso regula a atividade celular efetora.

Os eventos que ocorrem nas junções neuroefetoras são similares àqueles que acontecem nas sinapses entre neurônios. O neurotransmissor é liberado do neurônio efetor na chegada de um potencial de ação às varicosidades ou terminações axônicas neuronais. Depois disso, o neurotransmissor se difunde para a superfície da célula efetora, onde se liga a receptores na membrana plasmática daquela célula. Os receptores podem estar logo abaixo da terminação axônica ou da varicosidade, ou podem estar a alguma distância, de forma que a via de difusão que o neurotransmissor segue é longa. Os receptores na célula efetora podem ser ionotrópicos ou metabotrópicos. A resposta (como alteração da contração muscular ou secreção glandular) da célula efetora será descrita nos capítulos adiante. Como veremos na próxima seção, os principais neurotransmissores liberados nas junções neuroefetoras são a acetilcolina e a norepinefrina.

SEÇÃO C | RESUMO

I. A sinapse excitatória leva a membrana da célula pós-sináptica para mais perto do limiar. A sinapse inibitória evita que a célula pós-sináptica se aproxime do limiar por hiperpolarização ou estabilização do potencial de membrana.
II. A ação da célula pós-sináptica em disparar potenciais de ação depende do número de sinapses que estão ativas e se são excitatórias ou inibitórias.
III. Neurotransmissores são mensageiros químicos que passam de um neurônio a outro e que modificam a função elétrica ou metabólica da célula recipiente.

Anatomia funcional das sinapses

I. As sinapses elétricas consistem em junções comunicantes que permitem à corrente fluir entre as células adjacentes.
II. Nas sinapses químicas, as moléculas de neurotransmissor são armazenadas em vesículas sinápticas na terminação axônica pré-sináptica e, quando são liberadas, transmitem o sinal do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico.

Mecanismos de liberação do neurotransmissor

I. A despolarização da terminação axônica aumenta a concentração de Ca^{2+} no interior da terminação, o que promove a liberação de neurotransmissor na fenda sináptica.
II. O neurotransmissor se difunde pela fenda sináptica e se liga aos receptores na célula pós-sináptica; os receptores ativados geralmente abrem canais iônicos.

Ativação da célula pós-sináptica

I. Na sinapse excitatória, a resposta elétrica na célula pós-sináptica é chamada de potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Nas sinapses inibitórias, ocorre potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) ou estabilização do potencial de membrana perto dos níveis de repouso.
II. Na sinapse excitatória, normalmente, canais na célula pós-sináptica permeáveis ao Na^+, K^+ e outros pequenos íons positivos se abrem, no entanto o fluxo de Na^+ predomina porque apresenta o maior gradiente eletroquímico. Nas sinapses inibitórias, canais de Cl^- ou K^+ se abrem.

Integração sináptica

I. O potencial de membrana da célula pós-sináptica é resultado da somação temporal e espacial dos PEPS e PIPS nas muitas sinapses inibitórias e excitatórias ativas na célula.
II. Os potenciais de ação são geralmente iniciados pela somação temporal e espacial de muitos PEPS.

Potência sináptica

I. A potência sináptica é modificada por eventos pré-sinápticos e pós-sinápticos, por medicamentos/drogas e por doenças (ver Quadro 6.5).

Neurotransmissores e neuromoduladores

I. Em geral, os neurotransmissores produzem PEPS e PIPS, e os neuromoduladores causam, via segundos mensageiros, efeitos metabólicos mais complexos na célula pós-sináptica.
II. As ações dos neurotransmissores são geralmente mais rápidas do que as dos neuromoduladores.
III. Uma substância pode atuar como neurotransmissor em um tipo de receptor e como neuromodulador em outro.
IV. O Quadro 6.6 oferece uma lista das principais classes de supostos ou conhecidos neurotransmissores e neuromoduladores.

Comunicação neuroefetora

I. A sinapse entre um neurônio e uma célula efetora é chamada de junção neuroefetora.
II. Os eventos em uma junção neuroefetora (liberação de neurotransmissor em um espaço extracelular, difusão de neurotransmissor para a célula efetora e ligação com um receptor na célula efetora) são similares àqueles que ocorrem nas sinapses entre neurônios.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a estrutura das terminações axônicas pré-sinápticas e o mecanismo de liberação de neurotransmissor.
2. Compare os mecanismos pós-sinápticos das sinapses excitatórias e inibitórias.
3. Explique como as sinapses permitem que os neurônios atuem como integradores; inclua os conceitos de facilitação, convergência, somação temporal e espacial na sua explicação.
4. Liste pelo menos oito maneiras pelas quais a efetividade das sinapses pode ser alterada.
5. Discuta as diferenças entre neurotransmissores e neuromoduladores.
6. Enumere as principais classes de neurotransmissores e dê exemplos de cada um.
7. Detalhe o mecanismo de potenciação de longa duração e explique que função pode ter no aprendizado e na memória.

SEÇÃO C | TERMOS-CHAVE

Convergência
Divergência
Sinapse excitatória
Sinapse inibitória

6.8 Anatomia funcional das sinapses

Densidade pós-sináptica
Fenda sináptica
Sinapse química
Sinapses elétricas
Vesículas sinápticas

6.9 Mecanismos de liberação do neurotransmissor

Proteínas SNARE
Sinaptotagminas
Zonas ativas

6.10 Ativação da célula pós-sináptica

Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)
Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)
Recaptação
Receptores ionotrópicos
Receptores metabotrópicos

6.11 Integração sináptica

Somação espacial
Somação temporal

6.12 Potência sináptica

Agonistas
Antagonistas
Autorreceptores
Dessensibilização do receptor
Facilitação pré-sináptica

Inibição pré-sináptica
Sinapse axo-axônica

6.13 Neurotransmissores e neuromoduladores

Acetilcolina (ACh)
Acetilcolinesterase
Adenosina
Aminas biogênicas
Aminoácidos excitatórios
ATP
Betaendorfina
Catecolaminas
Colinérgicos
Dinorfinas
Dopamina (DA)
Encefalinas
Epinefrina (Ep)
Excitotoxicidade
GABA (ácido gama-aminobutírico)
Glicina
Glutamato
L-dopa
Monoaminaoxidase (MAO)
Monóxido de carbono
Neuromoduladores
Neuropeptídios
Norepinefrina (NE)
Opioides endógenos
Oxido nítrico
Peptidérgicos
Potenciação a longo prazo (LTP)
Receptores alfa-adrenérgicos (alfa-adrenorreceptores)
Receptores AMPA
Receptores beta-adrenérgicos (beta-adrenorreceptores)
Serotonina
Sulfeto de hidrogênio
Receptores muscarínicos
Receptores nicotínicos
Receptores NMDA

SEÇÃO C | TERMOS CLÍNICOS

6.12 Potência sináptica

Botox®
Botulismo
Toxina tetânica

6.13 Neurotransmissores e neuromoduladores

Alprazolam
Analgésicos
Atropina
Codeína
Diazepam
Doença de Alzheimer
Estricnina
Inibidores da monoaminaoxidase (MAO)

LSD
Morfina
Nicotina
Paroxetina
Proteína beta-amiloide
Sarin

Seção D ■ Estrutura do Sistema Nervoso

Agora, analisaremos a anatomia e as funções gerais das principais estruturas dos sistemas nervosos central e periférico. A **Figura 6.37** oferece uma visão geral conceitual da organização do sistema nervoso.

Primeiro, é preciso introduzir algumas terminologias importantes. Lembre-se de que o prolongamento extenso a partir de um único neurônio é chamado de axônio ou fibra nervosa e que o termo *nervo* se refere a um grupo de muitos axônios que viajam juntos a partir do mesmo local e para o mesmo destino no SNP. Não há nervos no SNC. Em lugar disso, um grupo de axônios que viajam juntos pelo SNC é chamado de **via** ou **trato** ou, quando eles ligam às metades direita e esquerda do cérebro, são chamados de **comissura**. Dois tipos gerais de vias são observados no SNC. O primeiro é, muitas vezes, chamado de *vias neurais longas* e consiste em neurônios com axônios relativamente longos que carreiam informações de maneira direta entre o encéfalo e a medula espinal ou entre grandes regiões do cérebro. O segundo tipo compreende as *vias multissinápticas* e incluem muitos neurônios com axônios ramificados e muitas conexões sinápticas. Uma vez que as sinapses são os locais onde novas informações podem ser integradas em mensagens neurais, essas vias realizam processamento neural complexo, enquanto as vias neurais longas transmitem sinais com alterações relativamente menores. Os corpos celulares de neurônios com funções similares são muitas vezes agrupados. Grupos de corpos celulares neuronais no SNP são chamados de **gânglios**. No SNC, são chamados **núcleos**, os quais não devem ser confundidos com núcleo celular.

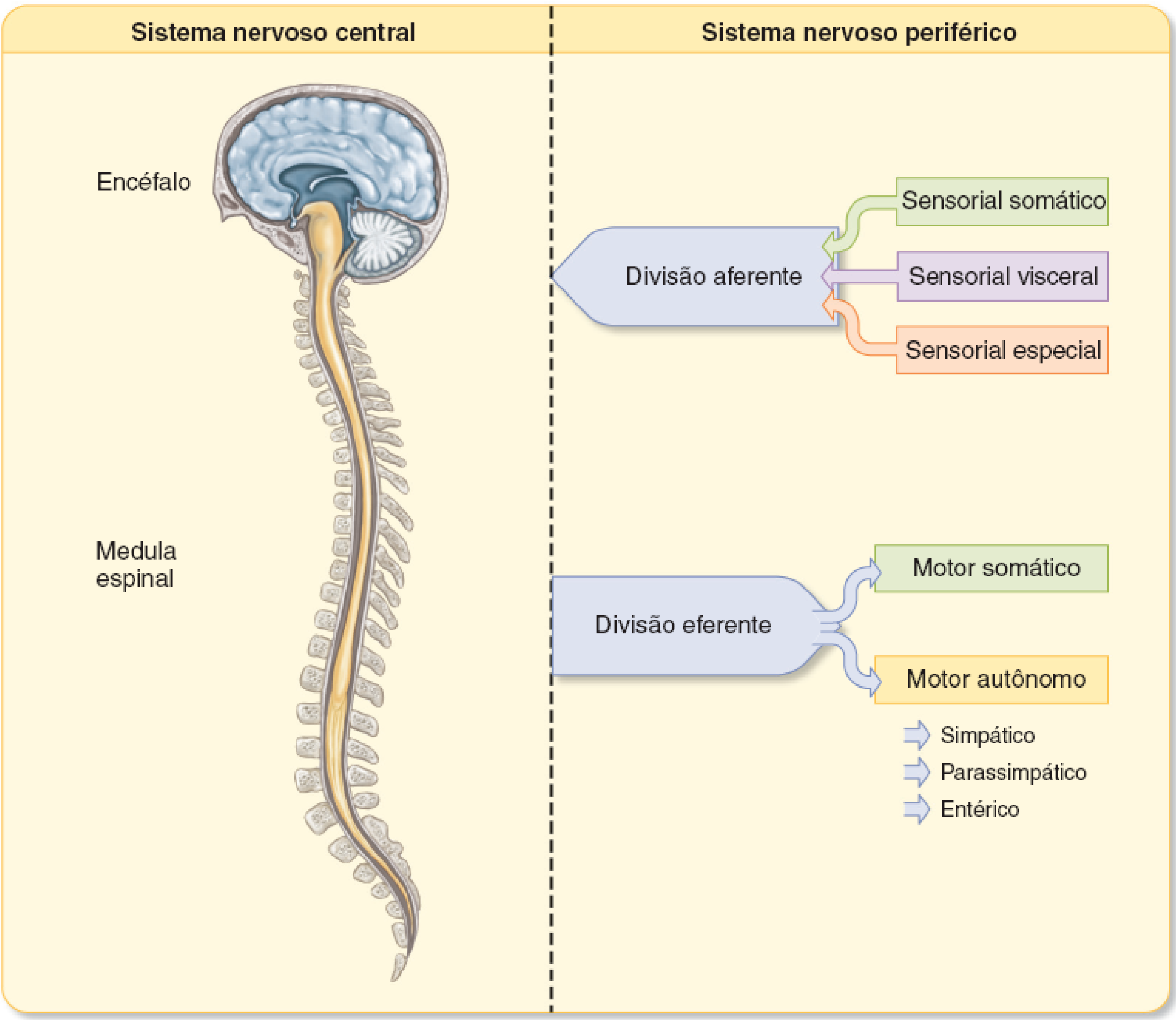


Figura 6.37 Visão geral da organização estrutural e funcional do sistema nervoso.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Descreva como os sistemas nervosos central e periférico ilustram o princípio geral da fisiologia de que as informações que fluem entre as células, tecidos e órgãos são um aspecto essencial da homeostasia e que permitem a integração dos processos fisiológicos.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

6.15 Sistema nervoso central | Encéfalo

Durante o desenvolvimento, o SNC forma um tubo longo. Quando a parte anterior do tubo, a qual se torna o encéfalo, se dobra durante sua formação contínua, inicialmente três regiões diferentes se tornam aparentes, as quais são identificadas como **prosencéfalo**, **mesencéfalo** e **rombencéfalo** (Figura 6.38). Essas regiões continuam a se desenvolver, formando subdivisões. O prosencéfalo se desenvolve em duas subdivisões principais, o **cérebro** e o **diencéfalo**. O mesencéfalo permanece como uma única grande divisão. O rombencéfalo se desenvolve em três partes: **ponte**, **bulbo** e **cerebelo**. A ponte, o bulbo e o mesencéfalo são fortemente interconectados e compartilham muitas funções similares; por essa razão e por sua localização anatômica, juntos são considerados o **tronco encefálico**.

O encéfalo também contém quatro cavidades interconectadas, os **ventrículos cerebrais**, os quais são cheios de líquido e dão sustentação ao encéfalo.

A visão geral das subdivisões do encéfalo é encontrada aqui e no Quadro 6.7, porém detalhes acerca das suas funções são fornecidos mais completamente pelos Capítulos 7, 8 e 10.

Prosencéfalo | Cérebro

O maior componente do prosencéfalo, o cérebro, consiste em **hemisférios cerebrais** direito e esquerdo, bem como algumas estruturas associadas na parte inferior do encéfalo.

Os hemisférios cerebrais (Figura 6.39) consistem em **córtex cerebral** – uma camada externa de **substância cinzenta** composta principalmente de corpos celulares que conferem à área a aparência cinzenta – e uma camada interna de **substância branca**, composta principalmente de tratos de fibras mielinizadas. O córtex cerebral, por sua vez, recobre grupos celulares, os quais também constituem substância cinzenta e, juntos, são chamados de **núcleos subcorticais**. Os tratos de fibras são compostos por muitas fibras nervosas que levam informações para o cérebro, transmitem informações provenientes dele e conectam diferentes áreas dentro de um hemisfério. As camadas do córtex dos hemisférios cerebrais direito e esquerdo, embora bem separadas por uma divisão longitudinal profunda, estão conectadas por um feixe robusto de fibras nervosas chamado de **corpo caloso**.

Córtex cerebral. O córtex cerebral de cada hemisfério cerebral é dividido em quatro lobos, os quais foram nomeados de acordo com os ossos do crânio sobrejacentes: **lobos frontal**, **parietal**, **occipital** e **temporal**. Embora a média da espessura seja de apenas 3 mm, o córtex cerebral é altamente dobrado. Isso resulta em uma área contendo neurônios corticais quatro vezes maior do que seria sem as dobras, sem aumentar, contudo, o volume cerebral de forma considerável. Esse pregueamento também resulta na característica aparência externa do cérebro humano, como suas cristas sinuosas, chamadas de **giros,** separadas por ranhuras chamadas de **sulcos**.

As células do córtex cerebral humano são organizadas em seis camadas distintas, compostas por variados tamanhos e quantidades de dois tipos básicos: células piramidais (assim nomeadas pela forma dos seus corpos celulares) e células não piramidais. As células piramidais formam as principais células de saída do córtex cerebral, enviando seus axônios para outras partes do córtex e para outras regiões do SNC. As células não piramidais estão envolvidas principalmente no recebimento de estímulos no córtex cerebral e no processamento local das informações. Essa constituição do córtex cerebral humano em múltiplas camadas celulares, junto com sua estrutura de muitas dobras, possibilita que a quantidade e a integração dos neurônios para o processamento de sinal sejam maiores. Essa especialização da área superficial estrutural para aumentar a função em órgãos pelo corpo afirma o princípio geral da fisiologia de que estrutura e função estão relacionadas. Isso é respaldado pelo fato de que a quantidade maior de camadas celulares no córtex cerebral tem paralelo com o aumento da complexidade comportamental e cognitiva na evolução dos vertebrados. Por exemplo, os répteis apresentam apenas três camadas no córtex e os golfinhos, cinco. Algumas regiões do cérebro humano com origens evolucionárias ancestrais, como o córtex olfatório, persistem com apenas três camadas de células.

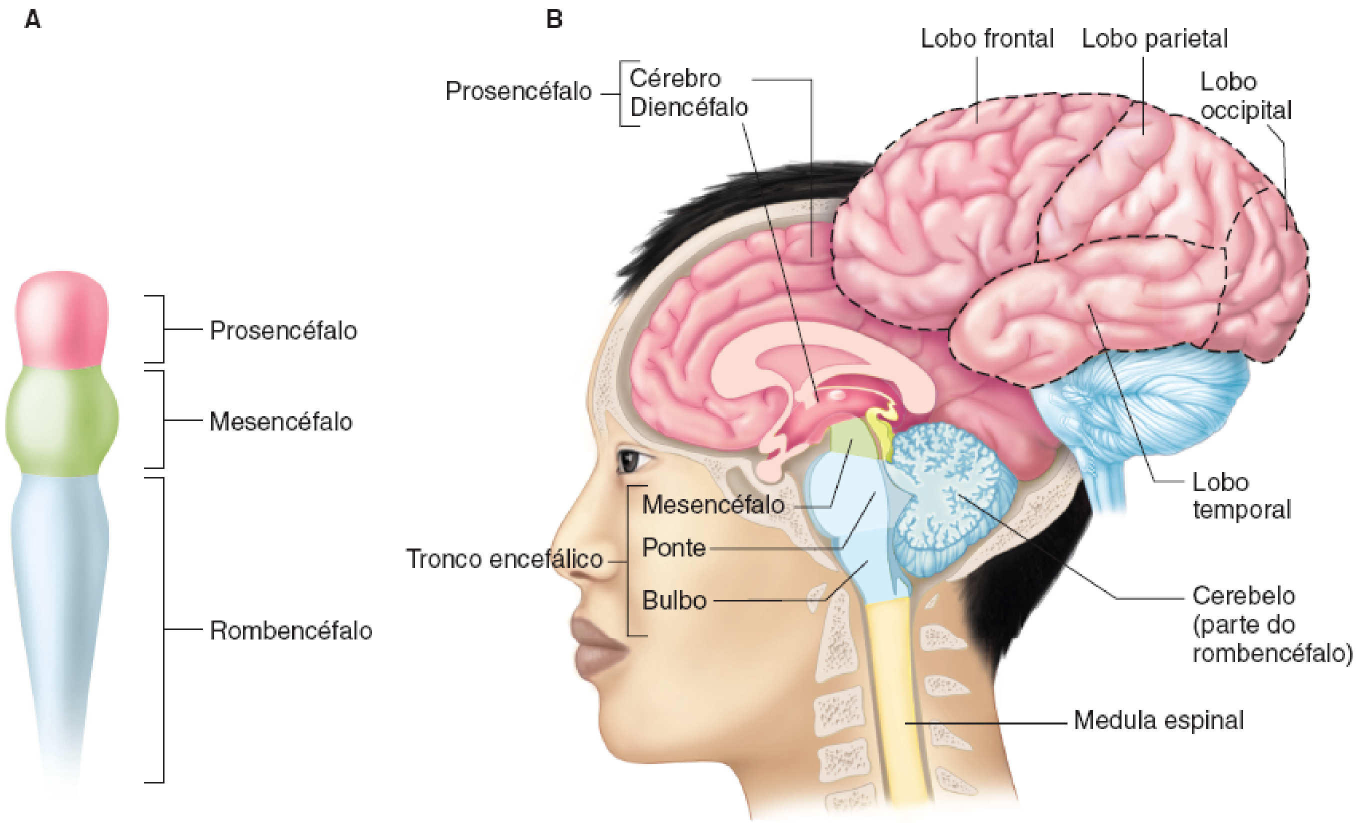


Figura 6.38 Estruturas do encéfalo humano. **A.** Desenvolvimento das três maiores partes do encéfalo em um embrião de 4 semanas de idade. **B.** As principais divisões do encéfalo adulto mostradas em corte sagital. A superfície externa do cérebro (córtex) é dividida em quatro lobos conforme mostrado.

Quadro 6.7	Resumo das funções das principais partes do encéfalo.
I.	Prosencéfalo
	A. Cérebro
	1. Contém o córtex cerebral, o qual participa da percepção (Capítulo 7); geração de movimentos habilidosos (Capítulo 10); raciocínio, aprendizado e memória (Capítulo 8)
	2. Contém núcleos subcorticais, incluindo os núcleos da base que participam da coordenação da atividade muscular esquelética (Capítulo 10) e o sistema límbico, o qual participa da geração de emoções, comportamento emocional e alguns aspectos do aprendizado (Capítulo 8)
	3. Contém vias de fibras de interconexão
	B. Diencéfalo
	1. Contém o tálamo, o qual atua como uma estação de retransmissão sináptica para vias sensoriais a caminho do córtex cerebral (Capítulo 7); participa do controle da coordenação de músculo esquelético (Capítulo 10) e exerce uma função-chave na consciência (Capítulo 8).
	2. Também contém o hipotálamo, o qual regula a função da adeno-hipófise (Capítulo 11); regula o equilíbrio de água (Capítulo 14); participa da regulação do sistema nervoso autônomo (Capítulo 6 e 16); regula o comportamento alimentar e de ingestão de líquidos (Capítulo 16); regula o sistema reprodutivo (Capítulos 11 e 17); reforça determinados comportamentos (Capítulo 8); gera e regula os ritmos circadianos (Capítulos 1, 7 e 16); regula a temperatura corporal (Capítulo 16); e participa da geração do comportamento emocional (Capítulo 8)
II.	Cerebelo (parte do rombencéfalo)
	A. Coordena movimentos, inclusive aqueles da postura e equilíbrio (Capítulo 10)
	B. Participa de algumas formas de aprendizado (Capítulo 8)
III.	Tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo)
	A. Contém todas as fibras que passam entre a medula espinal, prosencéfalo e cerebelo
	B. Contém a formação reticular e seus vários centros de integração, inclusive aqueles para atividade cardiovascular e respiratória (Capítulos 12 e 13)
	C. Contém núcleos dos nervos cranianos III ao XII

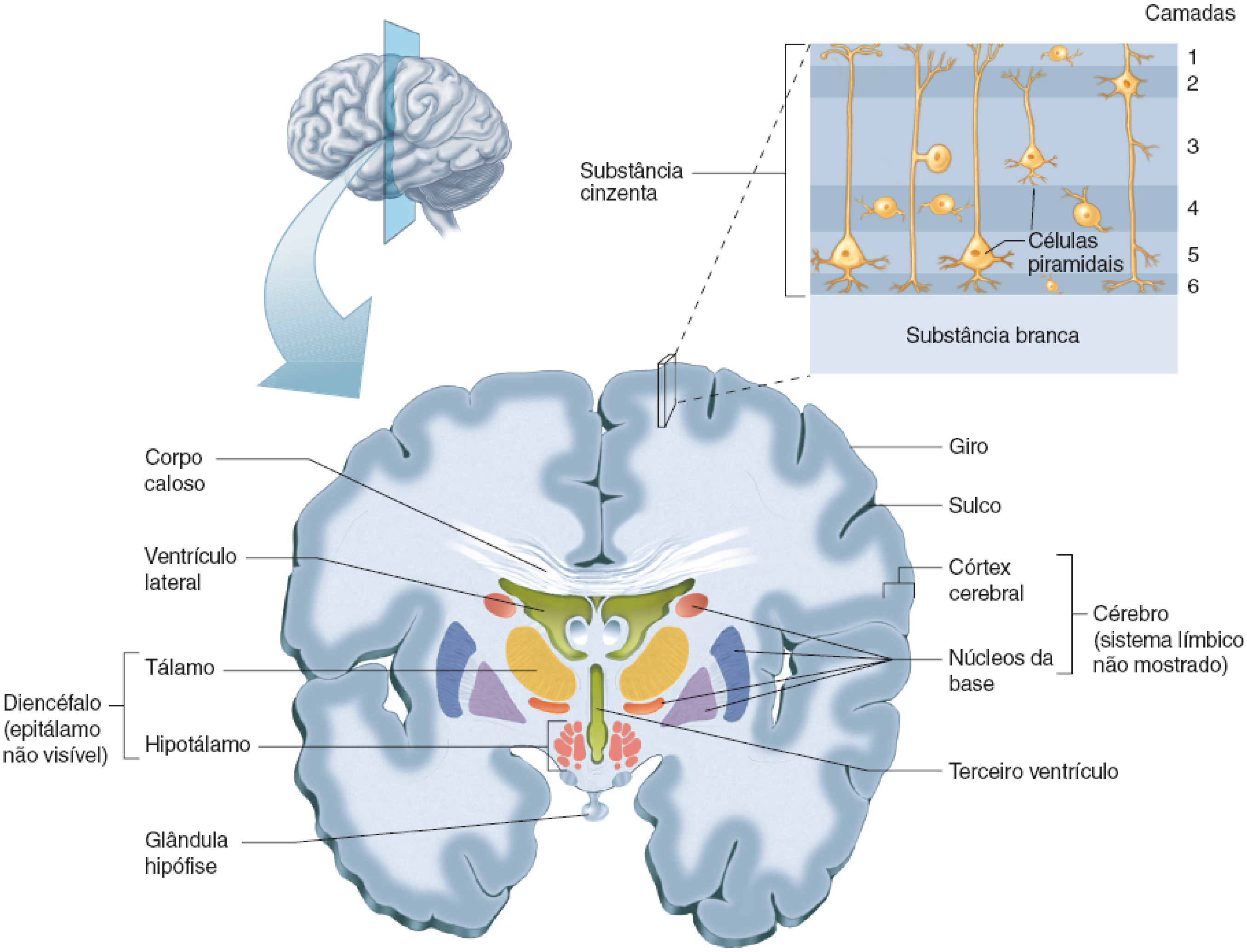


Figura 6.39 Corte frontal dos hemisférios cerebrais, mostrando as partes do cérebro e diencéfalo subjacente (tálamo e hipotálamo; o epitálamo não é visível neste plano de corte). O sistema límbico encontra-se ilustrado na Figura 6.40. O corpo caloso é um trato de fibras que conecta os dois hemisférios, os quais revelam giros e sulcos. Alguns dos ventrículos cheios de líquido do cérebro também estão indicados, assim como a glândula hipófise. A imagem menor consiste na ilustração simplificada da organização em seis camadas do córtex cerebral. O extenso grau de estímulo neuronal, que chega às diferentes camadas provenientes de células fora do córtex cerebral, não é mostrado.

O córtex cerebral é uma das áreas de integração mais complexas do sistema nervoso. É aqui que informações aferentes básicas são coletadas e processadas em imagens perceptuais com significado, e o controle dos sistemas que governam o movimento dos músculos esqueléticos é refinado. Fibras nervosas entram no córtex cerebral predominantemente a partir do diencéfalo e áreas do tronco encefálico; há também uma extensa sinalização entre as áreas do próprio córtex cerebral. Algumas das fibras aferentes levam informações sobre eventos específicos no ambiente, enquanto outras controlam os níveis de excitabilidade cortical, determina estados de excitação e atenção direta aos estímulos específicos.

Núcleos da base. Os núcleos subcorticais são grupos heterogêneos de substância cinzenta que se encontram profundamente nos hemisférios cerebrais. Os **núcleos da base** (muitas vezes, porém menos corretamente, chamados de **gânglios da base**) são os predominantes entre eles, os quais exercem uma importante função no controle do movimento e da postura e nos aspectos mais complexos do comportamento.

Sistema límbico. Até agora, descrevemos as áreas anatômicas separadas do prosencéfalo. Algumas dessas regiões do prosencéfalo, consistindo tanto em substância cinzenta quanto branca, também são classificadas juntas em um sistema funcional chamado de **sistema límbico**. Esse grupo interconectado de estruturas encefálicas inclui partes de córtex do lobo frontal, lobo temporal, tálamo e hipotálamo, bem como as vias de fibras que os conectam (**Figura 6.40**). Além de se conectarem umas com as outras, as partes do sistema límbico se conectam com muitas outras áreas do SNC. As estruturas do sistema límbico são associadas ao aprendizado, experiência emocional e comportamento, além de uma ampla variedade de funções endócrinas e viscerais (ver Capítulo 8).

Prosencéfalo | Diencéfalo

O diencéfalo, que é dividido em dois pelo estreito terceiro ventrículo cerebral, é o segundo componente do prosencéfalo. Ele contém tálamo, hipotálamo e epitálamo (ver Figura 6.39). O **tálamo** é uma coleção de vários núcleos grandes que atuam como estações de retransmissão sináptica e importantes centros de integração para a maioria dos estímulos para o córtex, além de ter uma função-chave na excitação geral. O tálamo também está envolvido na focalização da atenção. Por exemplo, é ele o responsável por filtrar informações sensoriais estranhas quando tentamos nos concentrar em uma conversa privada no meio de uma festa cheia e barulhenta.

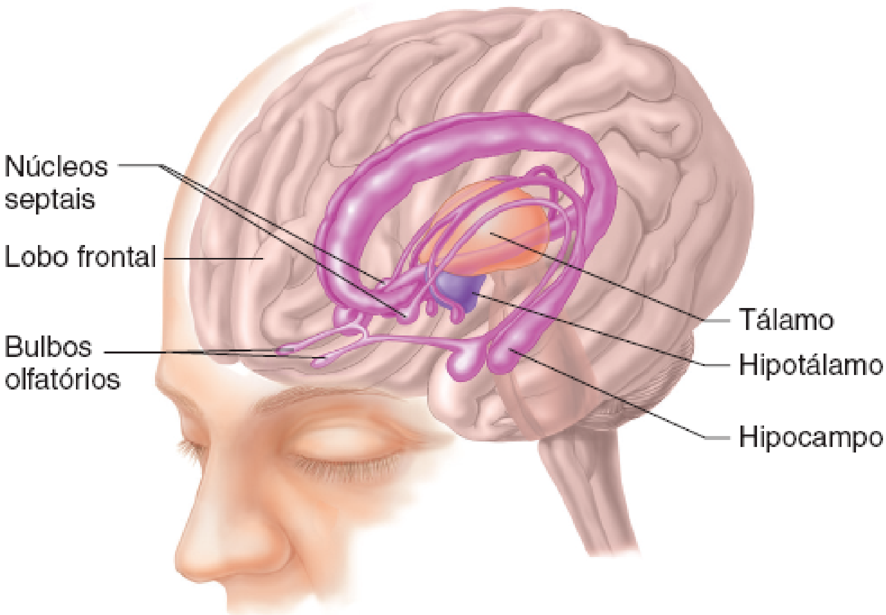


Figura 6.40 As principais estruturas do sistema límbico (partes destacadas em violeta) e sua relação anatômica com o hipotálamo (roxo) são observadas nesta imagem parcialmente transparente do encéfalo.

O **hipotálamo** repousa abaixo do tálamo e encontra-se na superfície inferior do cérebro; como o tálamo, contém inúmeros núcleos diferentes. Esses núcleos e suas vias formam o centro de comando mestre da coordenação neural e endócrina. De fato, o hipotálamo é a área única de controle mais importante da regulação homeostática do ambiente interno. Comportamentos relacionados à preservação do indivíduo (p. ex., comer e beber) e à preservação da espécie (reprodução) estão entre as muitas funções do hipotálamo. O hipotálamo encontra-se diretamente acima da **glândula hipófise**, uma importante estrutura endócrina que o hipotálamo regula, e conecta-se a ela por um pedículo (Capítulo 11). De acordo com o já mencionado antes, algumas regiões do hipotálamo e do tálamo também são consideradas parte do sistema límbico.

O **epitálamo** é uma pequena massa de tecido que inclui a **glândula pineal**, a qual participa do controle dos ritmos circadianos por meio da liberação do hormônio melatonina.

Rombencéfalo | Cerebelo

O cerebelo consiste em uma camada externa de células, o córtex cerebelar (não fazer confusão com o córtex cerebral) e vários grupos celulares profundos. Embora o cerebelo não inicie os movimentos voluntários, é um importante centro de coordenação de movimentos e de controle da postura e do equilíbrio. Para realizar essas funções, o cerebelo recebe informações dos músculos, articulações, pele, olhos, aparelho vestibular, vísceras e partes do encéfalo envolvidas no controle dos movimentos. Embora a função do cerebelo seja quase que exclusivamente motora, pesquisas recentes sugerem fortemente que também pode estar envolvido em algumas formas de aprendizado. Os outros componentes do rombencéfalo – a ponte e o bulbo – são consideradas juntas com o mesencéfalo.

Tronco encefálico | Mesencéfalo, ponte e bulbo

Todas as fibras nervosas que transmitem sinais entre o prosencéfalo, o cerebelo e a medula espinal passam pelo tronco encefálico. Percorrendo o centro do tronco encefálico e consistindo em núcleos frouxamente arranjados e entremeados por feixes de axônios, encontramos a **formação reticular**, uma parte do encéfalo absolutamente essencial para a vida. A formação reticular recebe e integra estímulos de todas as regiões do SNC e processa uma grande quantidade de informações neurais; está envolvida em funções motoras, controle cardiovascular e respiratório, mecanismos que regulam o sono e o estado de vigília e foco da atenção. A maioria dos neurotransmissores aminas biogênicas é liberada de axônios de células da formação reticular. Por conta dos prolongamentos de longo alcance dessas células, esses neurotransmissores afetam todos os níveis do sistema nervoso.

As vias que levam informações da formação reticular para as partes superiores do encéfalo estimulam o despertar e a vigília. Além disso, direcionam a atenção para eventos específicos por meio da estimulação seletiva de neurônios em algumas áreas do cérebro enquanto inibem outras. As fibras que descem da formação reticular até a medula espinal influenciam atividades tanto

nos neurônios aferentes quanto nos eferentes. Uma interação considerável ocorre entre as vias reticulares que sobem até o prosencéfalo, descem para medula espinal e para o cerebelo. Por exemplo, todos os três componentes atuam no controle da atividade muscular.

A formação reticular engloba uma grande parte do tronco encefálico, e muitas áreas da formação reticular atuam em funções distintas. Por exemplo, alguns neurônios da formação reticular são agrupados, formando núcleos e centros de integração no tronco encefálico, os quais incluem os centros cardiovascular, respiratório, da deglutição e do vômito, todos discutidos nos capítulos seguintes. A formação reticular também tem núcleos importantes no controle dos movimentos oculares e orientação reflexiva do corpo no espaço.

Além disso, o tronco encefálico contém núcleos envolvidos no processamento de informações para 10 dos 12 pares de **nervos cranianos**. Esses são os nervos periféricos que promovem a conexão direta com o cérebro e inervam os músculos, glândulas e receptores sensoriais da cabeça, bem como muitos órgãos nas cavidades torácica e abdominal.

6.16 Sistema nervoso central | Medula espinal

A medula espinal encontra-se no interior da coluna vertebral óssea (**Figura 6.41**). Trata-se de um cilindro fino de tecido mole, com espessura aproximada do dedo mínimo. A área central em forma de borboleta (no corte transversal) de substância cinzenta é composta por interneurônios, dendritos e corpos celulares de neurônios eferentes, axônios penetrantes de neurônios aferentes e células da glia. As regiões de substância cinzenta que se projetam para a parte posterior do corpo são chamadas de **cornos dorsais** e as orientadas para frente são chamadas de **cornos ventrais**.

A substância cinzenta é circundada por substância branca, a qual é composta por grupos de axônios mielinizados. Esses grupos de tratos de fibras percorrem longitudinalmente a medula, alguns descendo para levar informações *que vêm do* cérebro para a medula espinal, e outros ascendendo para transmitir informações *para* o cérebro. As vias também transmitem informações entre os diferentes níveis da medula espinal.

Grupos de fibras aferentes que penetram na medula espinal a partir dos nervos periféricos entram no lado dorsal da medula pelas **raízes dorsais**. Pequenas saliências nas raízes dorsais, os **gânglios da raiz dorsal**, contêm os corpos celulares desses neurônios aferentes. Os axônios dos neurônios eferentes deixam a medula espinal no lado ventral pelas **raízes ventrais**. A uma curta distância da medula, as raízes ventral e dorsal do mesmo nível se combinam para formar o **nervo espinal**, um em cada lado da medula, carreando informações de aferentes e eferentes bidirecionalmente.

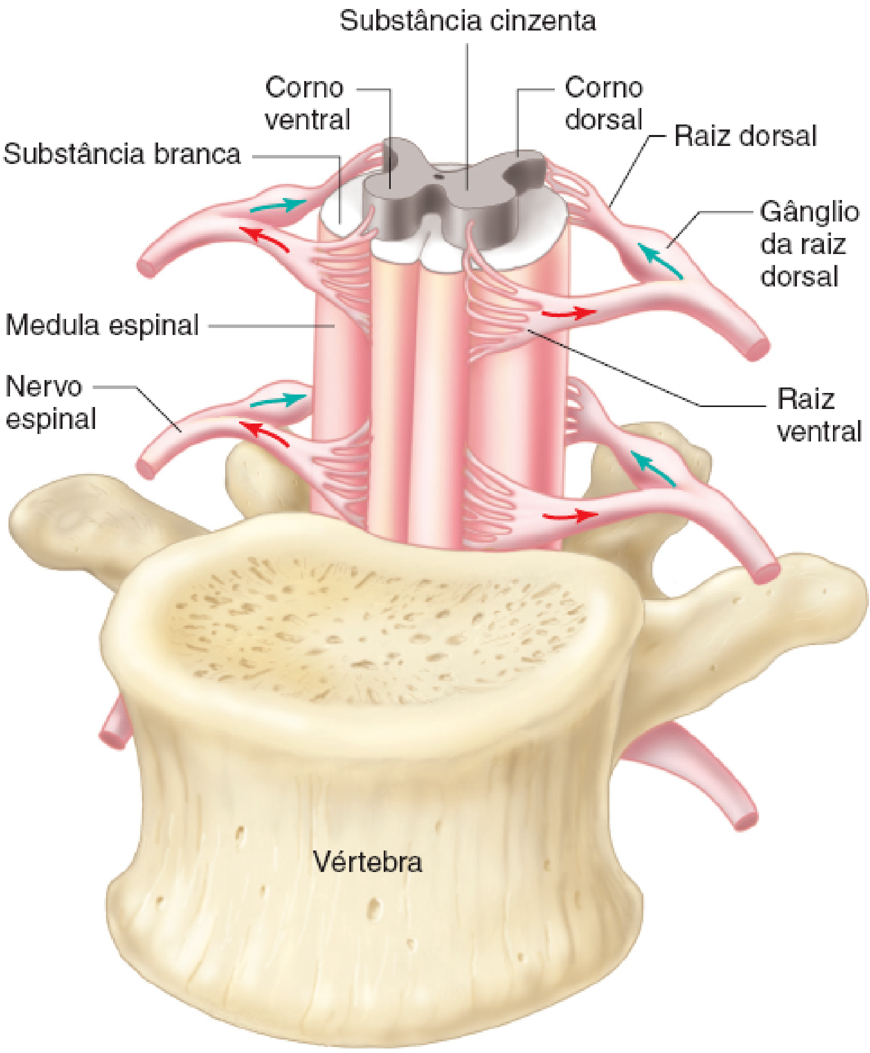


Figura 6.41 Secção da medula espinal, vista ventral. As setas indicam a direção da transmissão da atividade neural.

6.17 Sistema nervoso periférico

Os neurônios do SNP transmitem sinais entre o SNC e os receptores e efetores em todas as outras partes do corpo. Conforme observado antes, os axônios estão agrupados em feixes chamados nervos. O SNP apresenta 43 pares de nervos: 12 pares de nervos cranianos e 31 pares de nervos espinais que se conectam à medula espinal. O **Quadro 6.8** fornece uma lista dos nervos cranianos e resume as informações que eles transmitem. Os 31 pares de nervos espinais são designados de acordo com os níveis vertebrais de onde saem: cervical, torácico, lombar, sacral e coccígeo (**Figura 6.42**). Em geral, os neurônios dos nervos espinais de cada nível se comunicam com estruturas vizinhas, controlando músculos e glândulas, bem como recebendo estímulos sensoriais. Os oito pares de nervos cervicais inervam o pescoço, os ombros, os braços e as mãos. Os 12 pares de nervos torácicos inervam o tórax e o abdome superior. Os cinco pares de nervos lombares inervam o abdome inferior, os quadris e os membros inferiores. Os cinco pares de nervos sacrais inervam as genitálias e o trato digestório inferior. Um único par de nervos coccígeos associado à pele sobre a região do cóccix leva o total para 31 pares.

Esses nervos periféricos podem conter fibras nervosas que constituem os axônios de neurônios eferentes, aferentes ou ambos. Portanto, as fibras em um nervo podem ser classificadas como pertencentes à **divisão eferente** ou **aferente** do SNP (volte à Figura 6.37). Todos os nervos espinais contêm tanto fibras aferentes como eferentes, enquanto alguns dos nervos cranianos contêm apenas fibras aferentes (os nervos ópticos dos olhos, por exemplo) ou apenas fibras eferentes (o nervo hipoglosso para os músculos da língua, por exemplo).

Quadro 6.8	Os nervos cranianos.	
Nome	**Fibras**	**Comentários**
I. Olfatório	Aferente	Transporta estímulos provenientes de receptores no neuroepitélio olfatório (cheiro)*
II. Óptico	Aferente	Transporta estímulos provenientes dos receptores nos olhos*
III. Oculomotor	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos que movimentam o globo ocular para cima, para baixo e medialmente, e eleva a pálpebra superior; inerva os músculos lisos que constringem a pupila e alteram a forma do cristalino na visão de perto e de longe Transmite informações provenientes dos receptores presentes nos músculos
IV. Troclear	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos que movimentam o globo ocular para baixo e lateralmente Transmite informações provenientes de receptores nos músculos
V. Trigêmeo	Eferente Aferente	Inerva os músculos esqueléticos da mastigação Transmite informações provenientes dos receptores na pele; músculos esqueléticos da face, nariz e boca; e alvéolos dentários
VI. Abducente	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos que movimentam o globo ocular lateralmente Transmite informações provenientes dos receptores nos músculos
VII. Facial	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos da expressão facial e deglutição; inerva nariz, palato, glândulas lacrimais e salivares Transmite informações dos botões gustativos na frente da língua e da boca
VIII. Vestibulococlear	Aferente	Transmite informações provenientes dos receptores da orelha interna
IX. Glossofaríngeo	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos envolvidos na deglutição e glândula salivar parótida Transmite informações dos botões gustativos na parte posterior da língua e receptores na pele da tuba auditiva; também transmite informações dos barorreceptores da artéria carótida (receptores de pressão arterial) e dos quimiorreceptores que detectam mudanças nos níveis sanguíneos de gás
X. Vago	Eferente Aferente	Inerva músculos esqueléticos da faringe e laringe, músculo liso e glândulas do tórax e abdome Transmite informações provenientes dos receptores no tórax e abdome

XI. Acessório	Eferente	Inerva os músculos esternocleidomastóideo e trapézio no pescoço
XII. Hipoglosso	Eferente	Inerva os músculos esqueléticos da língua

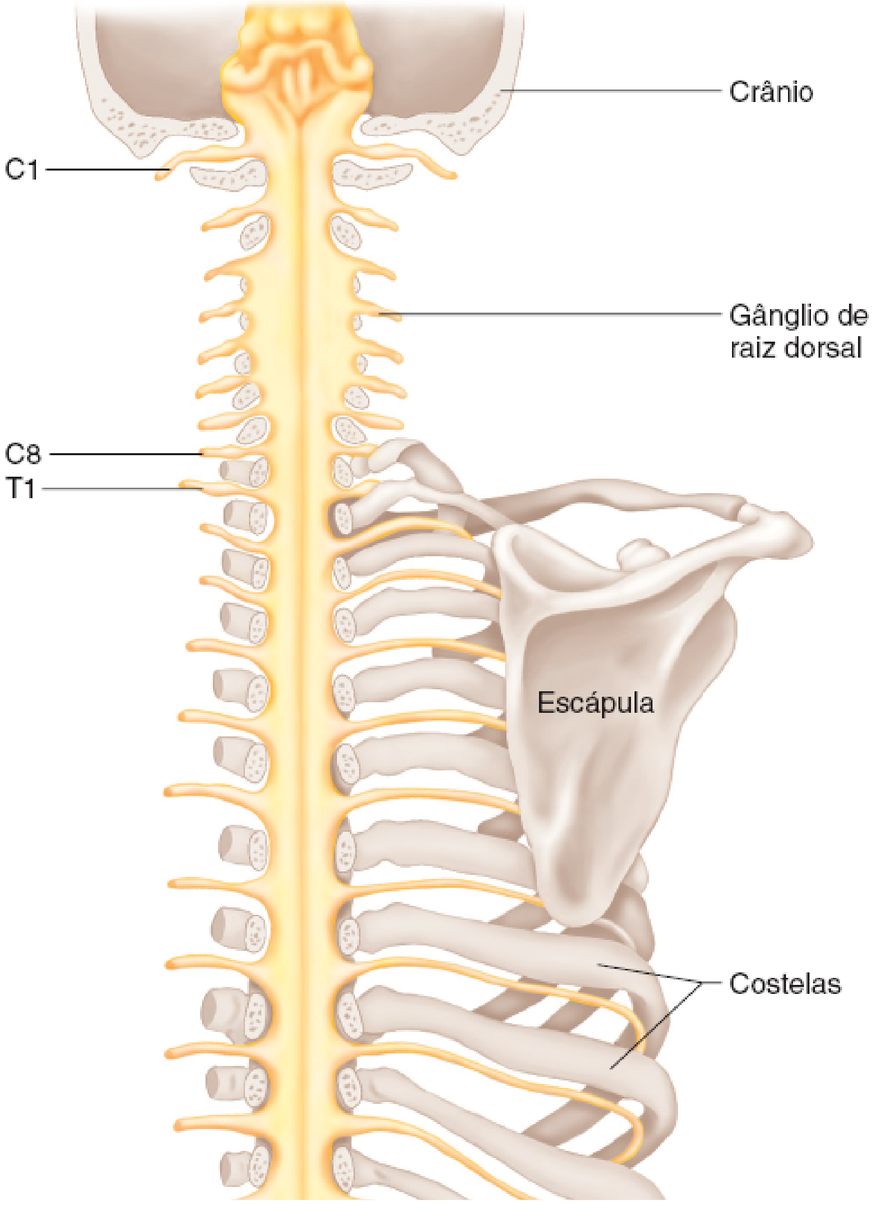
*As vias olfatórias e ópticas são estruturas do SNC, logo, tecnicamente, não são "nervos".

Como visto anteriormente, os neurônios aferentes levam informações provenientes dos receptores sensoriais presentes em suas terminações periféricas para o SNC. A parte longa do axônio se encontra fora do SNC e faz parte do SNP. Os neurônios aferentes são muitas vezes chamados de neurônios aferentes primários ou neurônios de primeira ordem, pois são as primeiras células que entram no SNC em cadeias ligadas por sinapses de neurônios que lidam com as informações recebidas.

Os neurônios eferentes levam os sinais para fora do SNC para os músculos, glândulas e outros tecidos. A divisão eferente do SNP é mais complicada do que a aferente, sendo subdividida em **sistema nervoso somático** e **sistema nervoso autônomo**. Esses termos são um tanto enganosos, pois sugerem a presença de outros sistemas nervosos que não os sistemas periférico e central. Lembre-se de que esses termos juntos formam a divisão eferente do SNP.

A distinção mais simples entre os sistemas autônomo e somático está no fato de que os neurônios da divisão somática inervam músculo esquelético, enquanto os neurônios autônomos inervam músculo cardíaco e liso, glândulas, neurônios do trato gastrintestinal e outros tecidos. O **Quadro 6.9** lista outras diferenças.

A parte somática da divisão eferente do SNP é formada por todas as fibras nervosas que vão do SNC para as células musculares esqueléticas. Os corpos celulares desses neurônios estão localizados em grupos no tronco encefálico ou no corno ventral da medula espinal. Seus axônios mielinizados de grande diâmetro deixam o SNC e passam, sem quaisquer sinapses, para as células musculares esqueléticas. O neurotransmissor que esses neurônios liberam é a acetilcolina. Uma vez que a atividade dos neurônios somáticos promove a contração de células musculares esqueléticas inervadas, esses neurônios são chamados de **neurônios motores**. A excitação dos neurônios motores ocasiona apenas a *contração* de células musculares esqueléticas; não há neurônios somáticos que inibam os músculos esqueléticos. O relaxamento muscular envolve inibição dos neurônios motores na medula espinal.



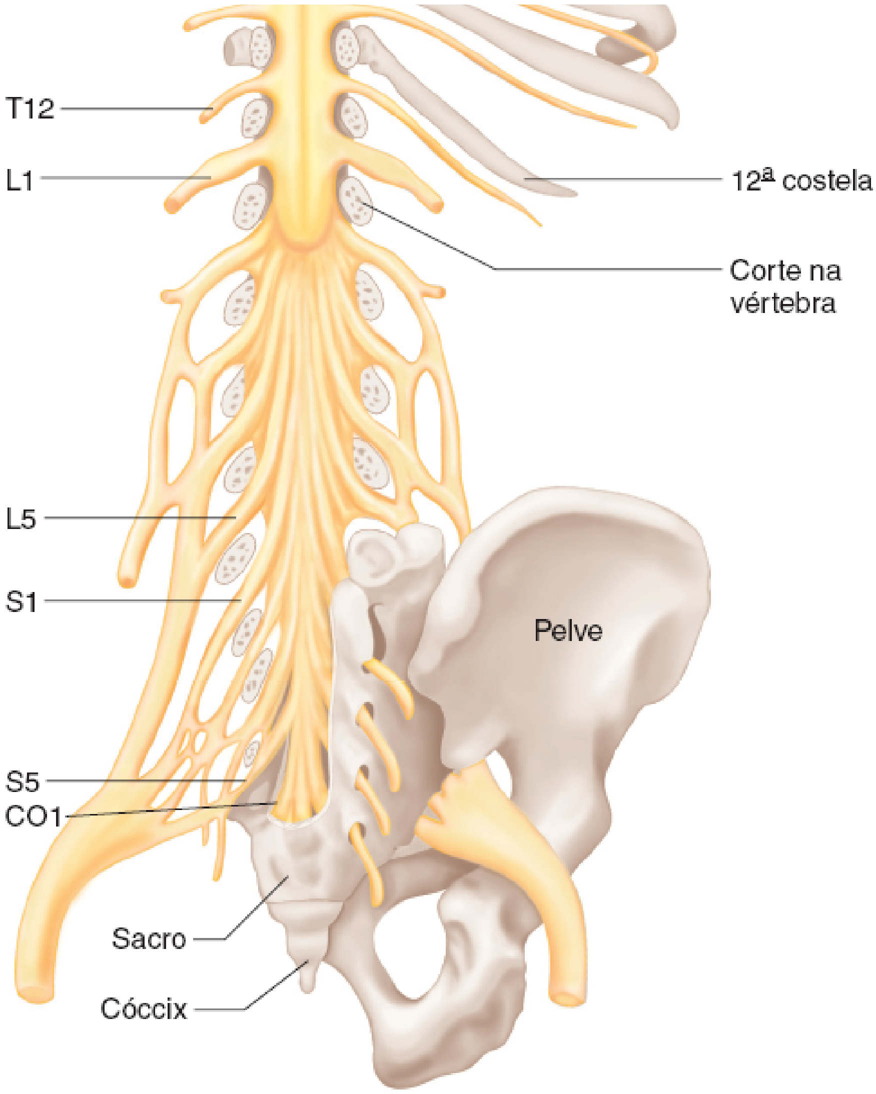


Figura 6.42 Vista dorsal da medula espinal e dos nervos espinais. Partes do crânio e das vértebras foram removidas; as raízes ventrais dos nervos espinais não estão visíveis. Em geral, os oito nervos cervicais (C) controlam os músculos e as glândulas e recebem estímulos sensoriais do pescoço, ombros, braços e mãos. Os 12 nervos torácicos (T) estão associados aos ombros, tórax e abdome superior. Os cinco nervos lombares (L) são relacionados ao abdome inferior, quadris e membros inferiores; e os cinco nervos sacrais (S), à genitália e ao trato digestório inferior. O único nervo coccígeo (CO1) inerva a região da pele ao redor do cóccix. Redesenhado de *Fundamental Neuroanatomy* de Walle J. H. Nauta e Michael Fiertag.

Quadro 6.9	Sistema nervoso periférico: divisões somática e autônoma.
Somático	
Consiste em um único neurônio entre o SNC e as células dos músculos esqueléticos	
Inerva células musculares esqueléticas	
Pode levar apenas à excitação da célula muscular	
Autônomo	
Apresenta cadeia com dois neurônios (conectados por sinapse) entre o SNC e o órgão efetor	
Inerva músculo cardíaco e liso, glândulas, neurônio GI, mas não células musculares esqueléticas	
Pode ser excitatório ou inibitório	

6.18 Sistema nervoso autônomo

A inervação eferente de tecidos que não o músculo esquelético é feita pelo sistema nervoso autônomo. Um caso especial ocorre no trato gastrintestinal, onde neurônios autônomos inervam uma rede de neurônios na parede do trato. Essa rede é chamada de **sistema nervoso entérico** e, embora muitas vezes seja classificado como uma subdivisão do sistema nervoso eferente autônomo,

ele também engloba neurônios sensoriais e interneurônios. O Capítulo 15 descreve essa rede com mais detalhes no contexto da fisiologia gastrintestinal.

Em contraste ao sistema nervoso somático, o sistema nervoso autônomo é composto por dois neurônios em série, os quais conectam o SNC e as células efetoras (**Figura 6.43**). O primeiro neurônio tem seu corpo celular no SNC. A sinapse entre os dois neurônios ocorre fora do SNC em um grupo de células chamado de **gânglio autônomo**. Os neurônios que passam entre o SNC e os gânglios são chamados de **neurônios pré-ganglionares**; aqueles que passam entre o gânglio e as células efetoras são nomeados **neurônios pós-ganglionares**.

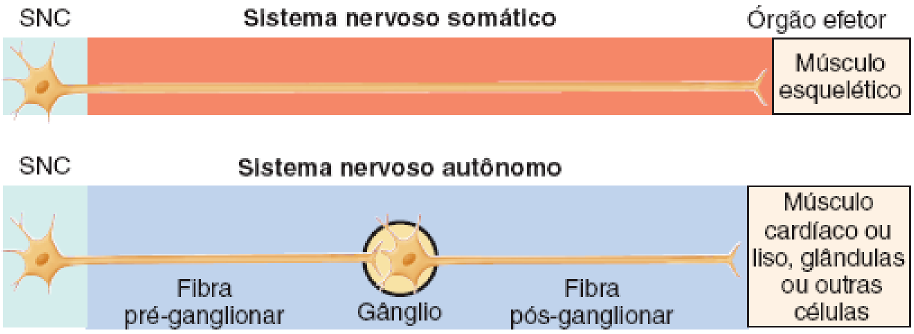


Figura 6.43 Divisão eferente do SNP, incluindo um plano geral dos sistemas nervosos autônomo e somático.

As diferenças anatômicas e fisiológicas existentes dentro do sistema nervoso autônomo são a base para sua separação em **divisões simpática** e **parassimpática** (ver Figura 6.37). Os neurônios das divisões simpática e parassimpática deixam o SNC em níveis distintos – as fibras simpáticas partem das regiões torácica (tórax) e lombar da medula espinal e as fibras parassimpáticas partem do tronco encefálico e parte sacral da medula espinal (**Figura 6.44**). Portanto, a divisão simpática também é chamada de divisão toracolombar e a divisão parassimpática é chamada de divisão craniossacral.

As duas divisões também diferem em localização dos gânglios. A maioria dos gânglios simpáticos repousa próximo à medula espinal e forma as duas cadeias de gânglios – uma em cada lado da medula – conhecidas como **troncos simpáticos** (ver Figura 6.44 e **Figura 6.45**). Outros gânglios simpáticos, chamados de gânglios colaterais – os gânglios celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior – se encontram na cavidade abdominal, mais próximo do órgão inervado (ver Figura 6.44). Em contraste, os gânglios parassimpáticos encontram-se dentro, ou muito perto, dos órgãos que os neurônios pós-ganglionares inervam.

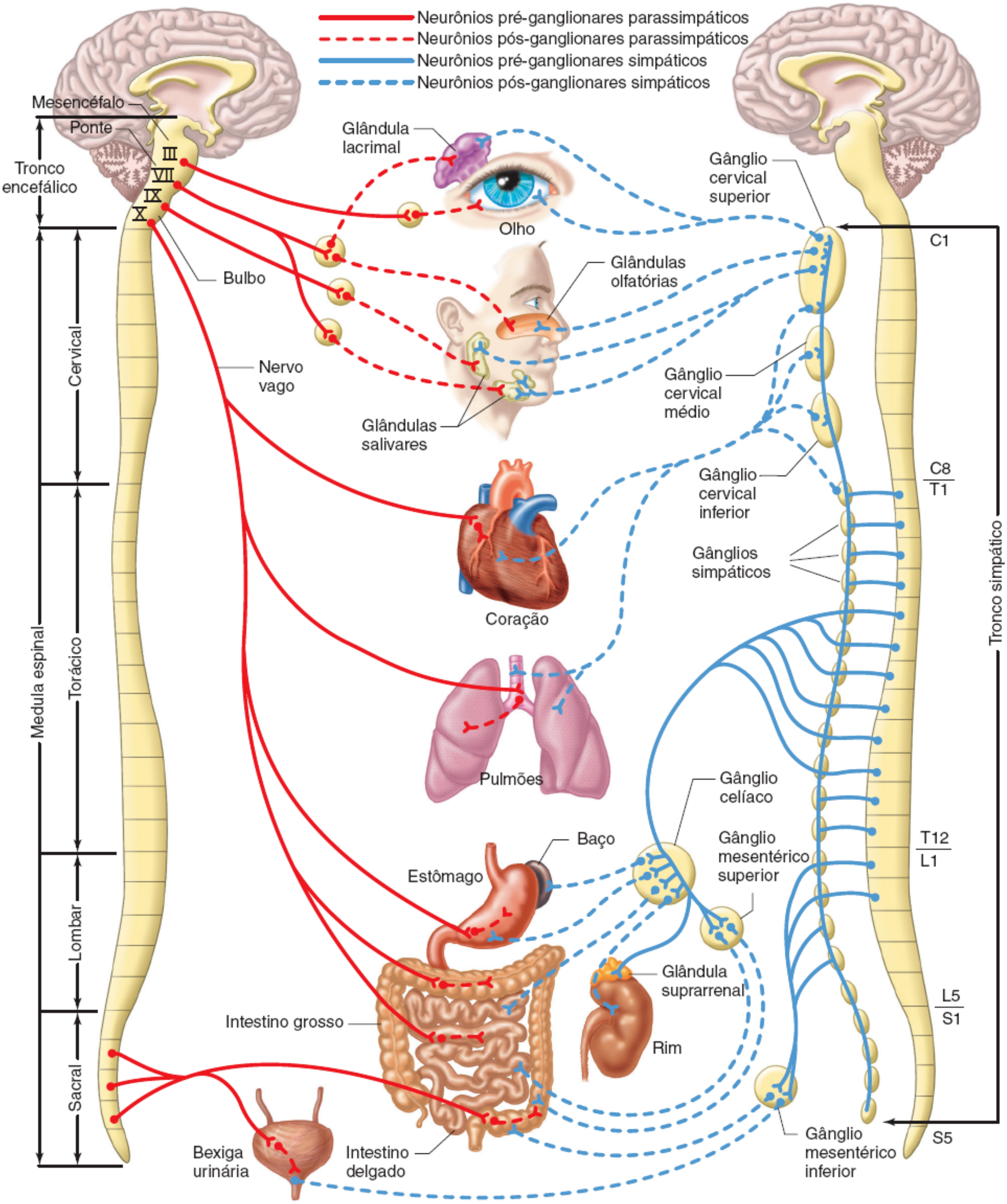


Figura 6.44 Divisões parassimpática (à esquerda) e simpática (à direita) do sistema nervoso autônomo. Embora nervos únicos sejam mostrados deixando o tronco encefálico e a medula espinal, todos representam pares de nervos (esquerda e direita). Apenas um tronco simpático é indicado, embora existam dois, um em cada lado da medula espinal. Os gânglios celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior são gânglios colaterais. As fibras que passam para fígado, vasos sanguíneos, genitália e glândulas cutâneas não foram representadas.

Os neurônios simpáticos pré-ganglionares deixam a medula espinal apenas entre o primeiro segmento torácico e o segundo segmento lombar, enquanto os *troncos* simpáticos se estendem por toda a extensão da medula, desde os níveis cervicais altos no pescoço até os níveis sacrais. Os gânglios nas extensões extras dos troncos simpáticos recebem neurônios pré-ganglionares das regiões toracolombares, pois alguns dos neurônios pré-ganglionares, uma vez nos troncos simpáticos, curvam-se para viajar para cima ou para baixo por diversos segmentos antes de formar sinapses com os neurônios pós-ganglionares (ver Figura 6.45, número 1 ao 4). A Figura 6.45, números 2, 3 e 5, mostra as outras possíveis vias que as fibras simpáticas podem tomar.

O padrão de ativação geral nos sistemas simpático e parassimpático tende a ser diferente. Na divisão simpática, embora pequenos segmentos sejam ocasionalmente ativados de maneira independente, o mais típico é que ocorra aumento da atividade simpática em todo o corpo quando as circunstâncias justificam a ativação. O sistema parassimpático, em contraste, tende a ativar órgãos específicos em um padrão finamente desenhado para cada situação fisiológica.

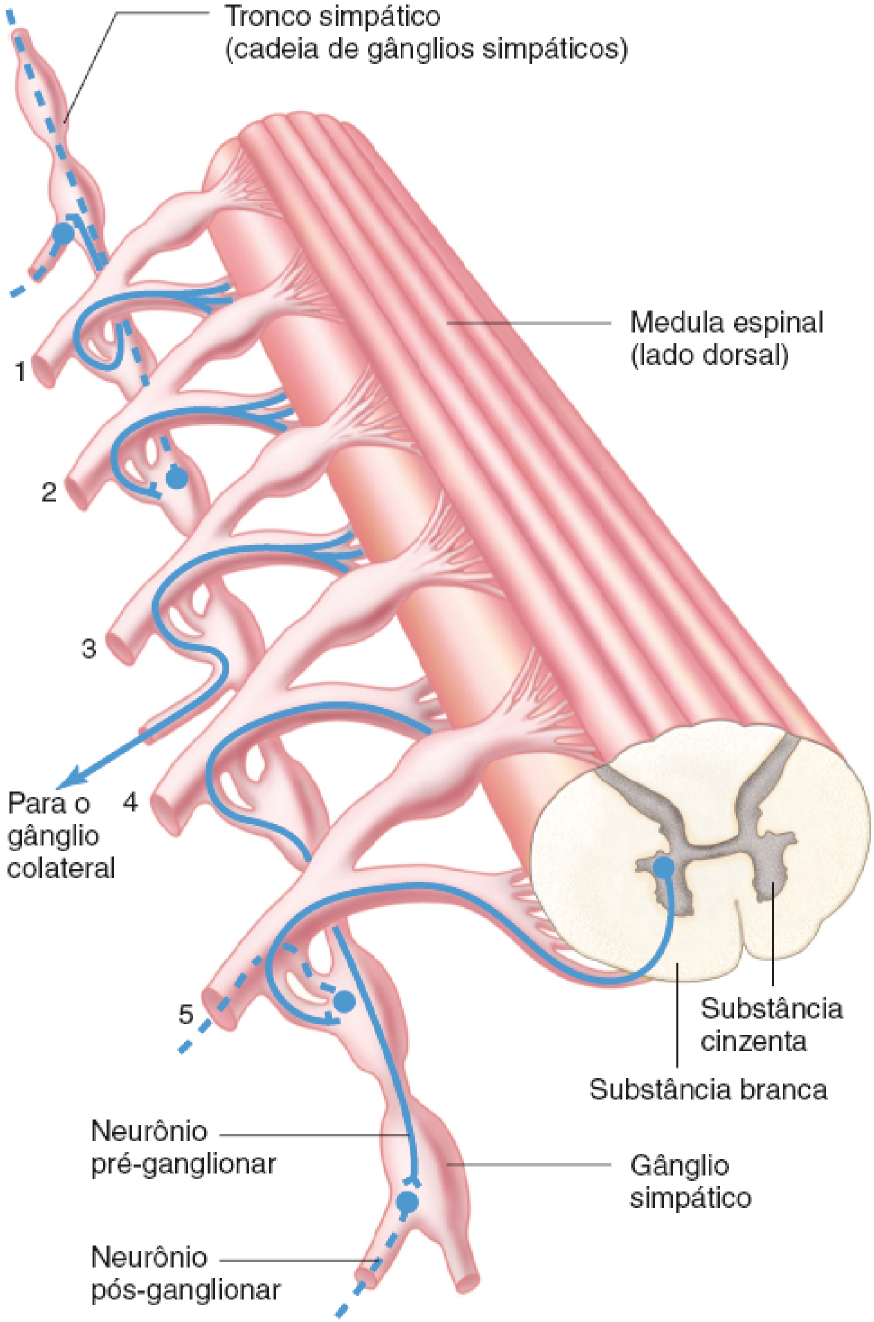


Figura 6.45 Relação entre um tronco simpático e os nervos espinais (1 ao 5) com os vários cursos que os neurônios simpáticos pré-ganglionares tomam (linhas sólidas) pelo tronco simpático. As linhas pontilhadas representam os neurônios pós-ganglionares. Uma imagem igual a essa existe no lado oposto da medula espinal.

Nas duas divisões, simpática e parassimpática, a acetilcolina é o neurotransmissor liberado entre os neurônios pré e pós-ganglionares nos gânglios autônomos, e as células pós-ganglionares revelam predominância de receptores de acetilcolina nicotínicos (**Figura 6.46**). Na divisão parassimpática, a acetilcolina é também o neurotransmissor entre o neurônio pós-ganglionar e a célula efetora. Na divisão simpática, a norepinefrina geralmente constitui o transmissor entre o neurônio pós-ganglionar e a célula efetora. Dizemos "geralmente" porque algumas poucas terminações pós-ganglionares simpáticas liberam acetilcolina (p. ex., vias simpáticas que regulam a sudorese).

Além dos neurotransmissores autônomos clássicos recém-descritos, existe uma vasta rede de neurônios pós-ganglionares, reconhecidos como não adrenérgicos e não colinérgicos. Esses neurônios usam óxido nítrico e outros neurotransmissores para mediar algumas formas de dilatação de vasos sanguíneos e regular várias funções gastrintestinais, respiratórias, urinárias e reprodutivas.

Muitas das substâncias que estimulam ou inibem diversos componentes do sistema nervoso autônomo afetam os receptores de acetilcolina e norepinefrina. Lembre-se de que existem vários tipos de receptores para cada neurotransmissor. A maioria dos

receptores de acetilcolina nos gânglios autônomos são receptores nicotínicos. Em contrapartida, os receptores de acetilcolina nas células-alvo de neurônios autônomos pós-ganglionares são receptores muscarínicos (**Quadro 6.10**) (Os receptores colinérgicos nas fibras musculares esqueléticas, inervadas por neurônios motores *somáticos*, e não neurônios autônomos, são receptores nicotínicos.)

Um conjunto de neurônios pós-ganglionares na divisão simpática nunca desenvolve axônios. Em lugar disso, esses neurônios formam parte de uma glândula endócrina, a **medula suprarrenal** (ver Figura 6.46). Sob ativação promovida por axônios simpáticos pré-ganglionares, as células da medula suprarrenal liberam uma mistura de cerca de 80% de epinefrina e 20% de norepinefrina no sangue. Essas catecolaminas são propriamente chamadas de *hormônios* e não de *neurotransmissores* nessa circunstância, pois são liberadas no sangue, são transportadas pelo sangue para as células efetoras que possuem receptores sensíveis a eles. Os receptores podem ser os mesmos receptores adrenérgicos que estão localizados perto de seus locais de liberação dos neurônios simpáticos pós-ganglionares e, em geral, são ativados pela norepinefrina liberada desses neurônios. Em outros casos, os receptores podem estar localizados em locais não próximos aos neurônios e, por isso, são ativados apenas pela epinefrina ou norepinefrina circulantes. O efeito geral dessas duas catecolaminas é ligeiramente diferente devido ao fato de que alguns subtipos de receptores adrenérgicos demonstram afinidade maior pela epinefrina (p. ex., β_2), enquanto outros apresentam afinidade maior pela norepinefrina (p. ex., α_1).

O **Quadro 6.11** traz uma lista de referência dos efeitos da atividade do sistema nervoso autônomo, os quais serão descritos nos capítulos posteriores. Observe que o coração e muitas glândulas e músculos lisos são inervados tanto por fibras simpáticas quanto parassimpáticas; isto é, recebem **inervação dupla**. Qualquer efeito que uma divisão exerça sobre as células efetoras, a outra divisão normalmente vai exercer o efeito oposto. (Algumas exceções a essa regra são indicadas no Quadro 6.11.) Além disso, em geral, as duas divisões são ativadas reciprocamente; isto é, conforme a atividade de uma divisão aumenta, a atividade da outra diminui. Imagine uma pessoa que dirige um carro com um pé no freio e o outro no acelerador. Apertar o freio (parassimpático) ou soltar o acelerador (simpático) reduz a velocidade do carro. A inervação dupla por neurônios que produzem respostas opostas confere um grau muito fino de controle sobre o órgão efetor; talvez, esse seja um dos exemplos mais óbvios do princípio geral da fisiologia de que a maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas reguladores, muitas vezes trabalhando em oposição.

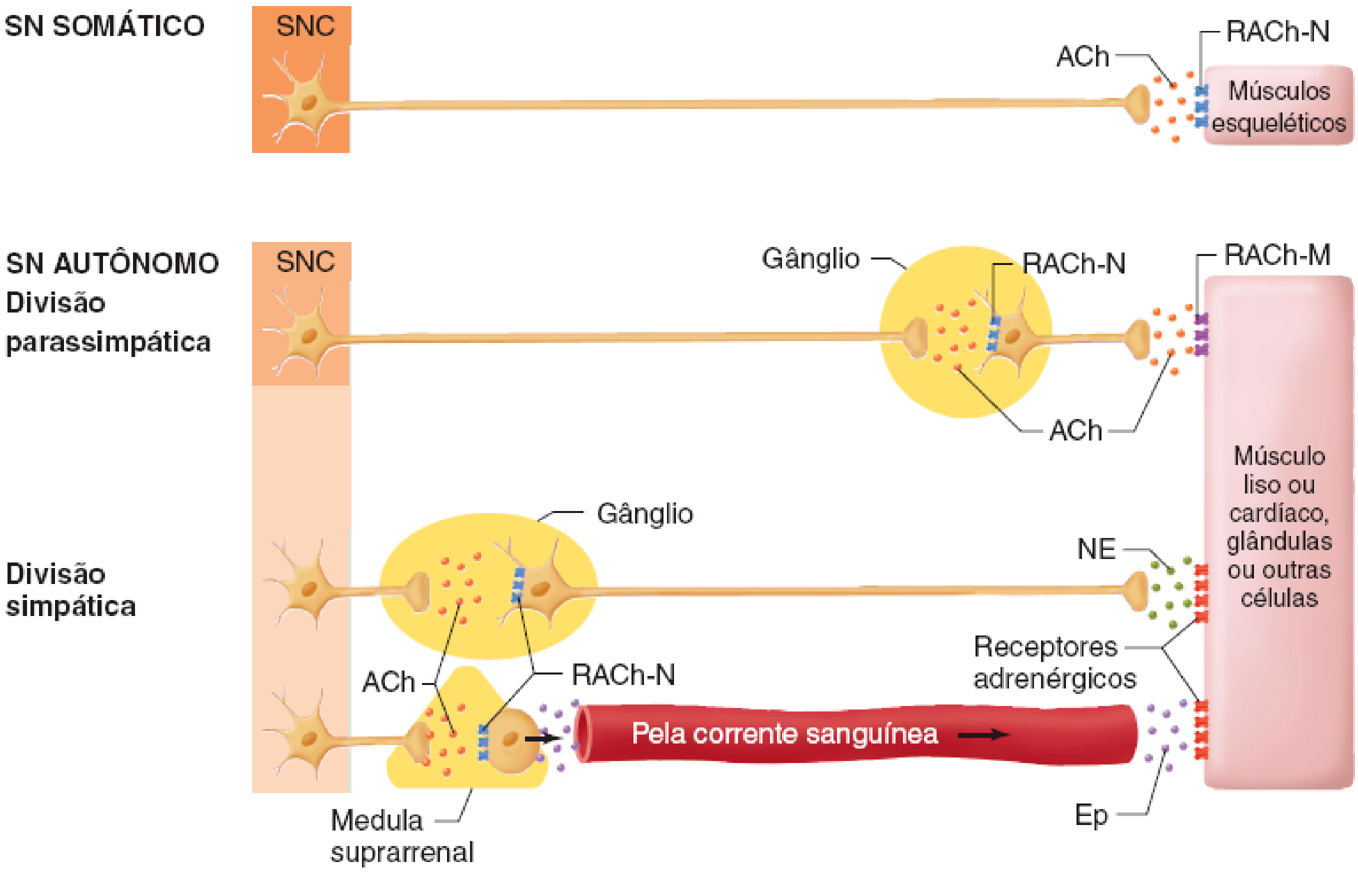


Figura 6.46 Transmissores usados nos vários componentes do sistema nervoso eferente periférico. Observe que o primeiro neurônio que deixa o SNC – seja no sistema nervoso autônomo ou somático – libera acetilcolina. Em muito poucos casos, os neurônios simpáticos pós-ganglionares podem liberar um neurotransmissor que não a norepinefrina. (ACh, acetilcolina; NE, norepinefrina; Ep, epinefrina; RACh-N, receptor de acetilcolina nicotínico; RACh-M, receptor de acetilcolina muscarínico.)

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como os efeitos de uma substância que bloqueia os receptores de acetilcolina muscarínicos e uma que bloqueia os receptores de acetilcolina nicotínicos diferem?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 6.10	Localizações dos receptores de acetilcolina, norepinefrina e epinefrina.

I. Receptores para acetilcolina
   A. Receptores nicotínicos
      1. Nos neurônios pós-ganglionares nos gânglios autônomos
      2. Nas junções neuromusculares do músculo esquelético
      3. Em alguns neurônios do SNC
   B. Receptores muscarínicos
      1. No músculo liso
      2. No músculo cardíaco
      3. Nas células de glândulas
      4. Em alguns neurônios do SNC
      5. Em alguns neurônios de gânglios autônomos (embora a grande maioria dos receptores neste local seja nicotínica)

II. Receptores para norepinefrina e epinefrina
   A. No músculo liso
   B. Na célula cardíaca
   C. Nas células de glândulas
   D. Em outras células teciduais (p. ex., adiposo, ósseo, túbulos renais)
   E. Em alguns neurônios do SNC

Afirmar que o sistema simpático intensifica sua atividade em condições de estresse físico ou psicológico é uma generalização útil. De fato, a ativação generalizada do sistema simpático é chamada de **resposta de luta ou fuga**, descrevendo a situação de um animal forçado a desafiar seu ofensor ou a correr dele. Todos os recursos para o esforço físico são ativados: a frequência cardíaca e a pressão arterial se elevam; o fluxo de sangue aumenta para os músculos esqueléticos, coração e cérebro; o fígado libera glicose e as pupilas dilatam. Ao mesmo tempo, a atividade do trato gastrintestinal e fluxo sanguíneo para ele são inibidos pelo disparo simpático. Em contraste, quando o sistema parassimpático é ativado, a pessoa se encontra em **estado de repouso ou digestão** em que a maioria dos processos citados está invertida ou inativada.

As duas divisões do sistema nervoso autônomo raramente operam de maneira independente, e as respostas autônomas em geral representam a interação regulada das duas divisões.

Quadro 6.11 Alguns efeitos da atividade do sistema nervoso autônomo.

Órgão efetor	Efeito do sistema nervoso simpático e tipos de receptores*	Efeito do sistema nervoso parassimpático (todos receptores de ACh-M)
Olhos		
Músculo da íris	Contração do músculo radial (alarga a pupila), α_1	Contração do músculo esfíncteriano (diminui a pupila)
Músculo ciliar	Relaxamento (achata o cristalino para visão de longe), β_2	Contração (possibilita que o cristalino se torne mais convexo para a visão de perto)
Coração		
Nó SA	Aumento da frequência cardíaca, β_1	Diminuição da frequência cardíaca
Átrios	Aumento da contratilidade, β_1, β_2	Diminuição da contratilidade
Nó AV	Aumento da velocidade de condução, β_1, β_2	Diminuição da velocidade de contração
Ventrículos	Aumento da contratilidade, β_1, β_2	Diminuição discreta da contratilidade
Arteríolas		
Coronárias	Constrição, α_1, α_2	–†
	Dilatação, β_2	
Pele	Constrição, α_1, α_2	–
Músculo esquelético	Constrição, α_1	–

	Dilatação, β_2	
Vísceras abdominais	Constrição, α_1	–
Rins	Constrição, α_1	–
Glândulas salivares	Constrição, α_1, α_2	Dilatação
Veias	Constrição, α_1, α_2	–
	Dilatação, β_1	
Pulmões		
Músculo brônquico	Relaxamento, β_2	Contração
Glândulas salivares	Estímulo da secreção, α_1	Estímulo da secreção aquosa
	Estímulo da secreção enzimática, β_1	
Estômago		
Motilidade, tônus	Diminuição, α_1, α_2, β_2	Aumento
Esfíncteres	Contração, α_1	Relaxamento
Secreção	Inibição (?)	Estímulo
Intestino		
Motilidade	Diminuição, α_1, α_2, β_1, β_2	Aumento
Esfíncteres	Contração (normalmente), α_1	Relaxamento (em geral)
Secreção	Inibição, *x*α_2	Estímulo
Vesícula biliar	Relaxamento, β_2	Contração
Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese, α_1, β_2	–
Pâncreas	Inibição da secreção, α	Estímulo da secreção
Glândulas exócrinas	Inibição da secreção, α_2	–
Glândulas endócrinas	Estímulo da secreção, β_2	
Adipócitos	Aumento da degradação de gordura, α_2, β_3	–
Rins	Aumento da secreção de renina, β_1	–
Bexiga urinária		Contração
Parede vesical	Relaxamento, β_2	Relaxamento
Esfíncter	Contração, α_1	
Útero	Contração na gravidez, α_1	Variável
	Relaxamento, β_2	
Sistema genital (masculino)	Ejaculação, α_1	Ereção
Pele		
Músculos que promovem a ereção dos pelos	Contração, α_1	–
		–
Glândulas sudoríparas	Secreção das mãos, pés e axilas, α_1	–
Glândulas lacrimais	Secreção diluída, abundante e generalizada, RACh-M	Grande secreção
Glândulas nasofaríngeas		Secreção

	Redução da secreção, α_1
	–

*Observe que muitos órgãos efetores contêm tanto receptores alfa-adrenérgicos quanto beta-adrenérgicos. A ativação desses receptores pode induzir efeitos iguais ou opostos. Para simplificar, exceto para as arteríolas e alguns outros casos, apenas o efeito simpático dominante é apresentado quando os dois receptores se opõem um ao outro.

† O traço quer dizer que essas células não são inervadas por esse ramo do sistema nervoso autônomo ou que esses nervos não desempenham função fisiológica significativa.

Fonte: Laurence L. Brunton, John S. Lazo, and Keith L. Parker, eds., Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006. ©McGraw-Hill Education.

6.19 Elementos de proteção associados ao encéfalo

Conforme mencionado antes, o encéfalo se encontra no interior do crânio e a medula espinal na coluna vertebral. Como o tecido do SNC se protege dessas superfícies e como as células do SNC são protegidas das substâncias potencialmente prejudiciais encontradas no sangue?

Meninges e líquido cerebroespinal

Entre os tecidos neurais moles e os ossos que os abrigam, existem três tipos de revestimento membranoso chamados de **meninges**: a espessa **dura-máter** próxima ao osso, a **aracnoide-máter** no meio e a fina **pia-máter** mais próxima do tecido nervoso (**Figura 6.47**). O **espaço subaracnóideo**, entre a aracnoide e a pia-máter, é preenchido por **líquido cerebroespinal**. As meninges e suas partes especializadas protegem e suportam o SNC, além de promover a circulação e a absorção do líquido cerebroespinal. ***Meningite*** constitui a infecção das meninges que ocorre no líquido cerebroespinal do espaço subaracnóideo, a qual pode resultar em aumento da pressão intracraniana, convulsões e perda de consciência.

As células ependimárias formam uma estrutura epitelial especializada chamada de **plexo coroide**, o qual produz líquido cerebroespinal a uma frequência que o repõe totalmente cerca de 3 vezes/dia. As setas pretas na Figura 6.47 mostram o fluxo do líquido cerebroespinal. Ele circula pelo sistema ventricular interconectado para o tronco encefálico, onde passa por pequenas aberturas para o espaço subaracnóideo que circunda o encéfalo e a medula espinal. Ajudado por alterações circulatórias, respiratórias e de pressão postural, o líquido, por fim, flui para o topo da superfície externa do cérebro, onde a maior parte entra na corrente sanguínea por meio de valvas unidirecionais nas grandes veias. O líquido cerebroespinal pode fornecer importantes informações diagnósticas de doenças do sistema nervoso, inclusive meningite. As amostras de líquido cerebroespinal são geralmente obtidas pela inserção de uma agulha grossa no canal espinal abaixo do nível da segunda vértebra lombar, onde a medula espinal termina (ver Figura 6.42).

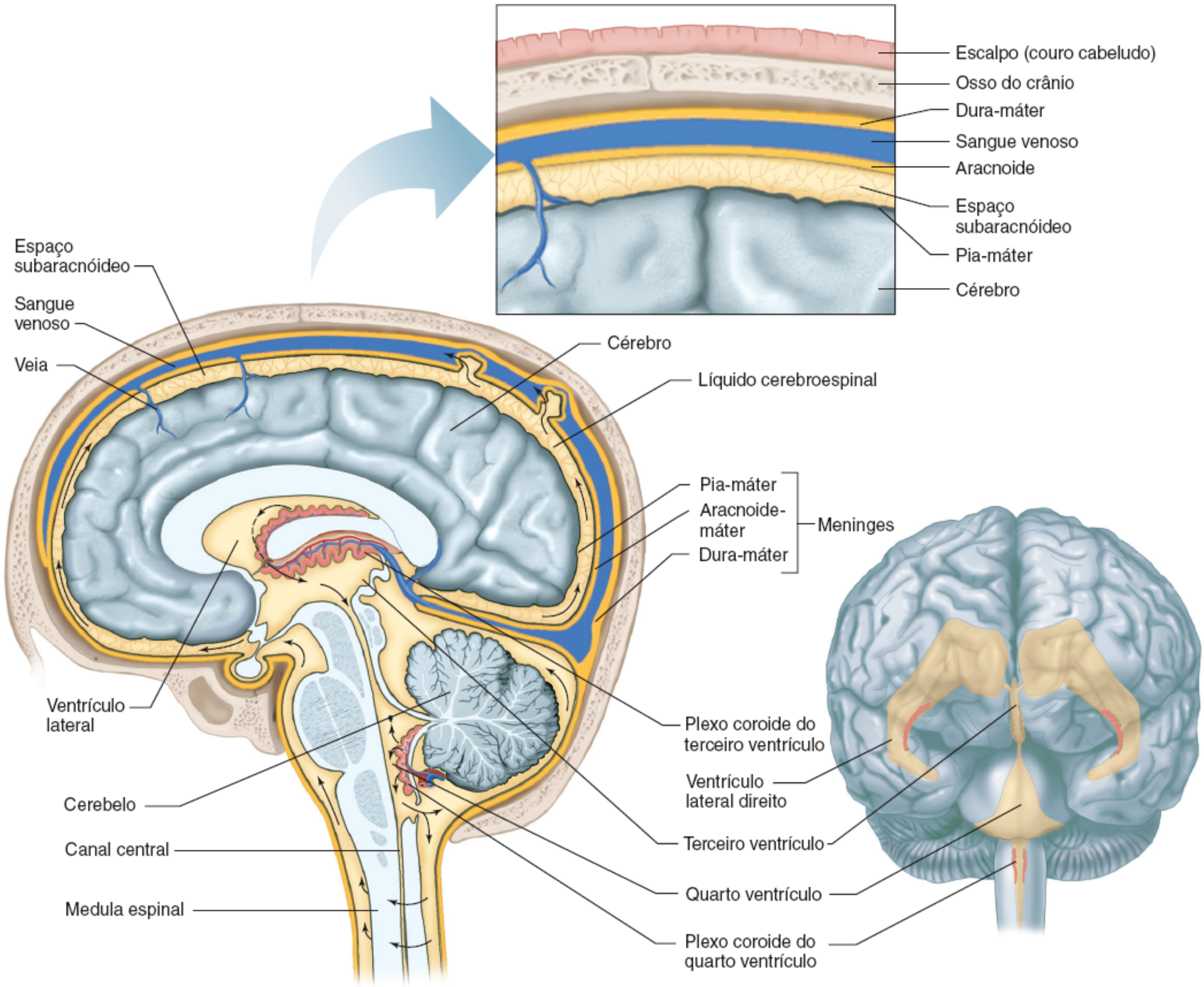


Figura 6.47 Os quatro ventrículos interconectados do cérebro. Os ventrículos laterais formam os dois primeiros. O plexo coroide forma o líquido cerebroespinal, o qual flui para fora do sistema ventricular no tronco encefálico (setas).

Desse modo, o SNC literalmente "boia em um colchão" de líquido cerebroespinal. Uma vez que o encéfalo e a medula espinal são tecidos moles e delicados, eles são protegidos por esse líquido que amortece os movimentos repentinos e impactantes. Se o efluxo for obstruído, o líquido cerebroespinal se acumula, causando ***hidrocefalia*** ("água no cérebro"). Nos casos graves e não tratados, a elevação resultante da pressão nos ventrículos ocasiona compressão dos vasos sanguíneos encefálicos, o que pode causar fluxo inadequado de sangue para os neurônios, dano neuronal e disfunção cognitiva.

Embora existam evidências de que o líquido cerebroespinal possa ter algumas funções nutritivas para o encéfalo, o encéfalo – como todos os tecidos – recebe seus nutrientes do sangue. Em condições normais, a glicose é o único substrato metabolizado pelo encéfalo para suprir suas demandas energéticas, e a maior parte da energia da degradação oxidativa da glicose é transferida para ATP. Os estoques de glicogênio do encéfalo são insignificantes, logo ele depende do suprimento contínuo de sangue de glicose e oxigênio. De fato, a forma mais comum de dano cerebral é causada por uma diminuição no suprimento sanguíneo para uma região encefálica. Quando os neurônios regionais se encontram sem suprimento sanguíneo e privados de nutrientes e oxigênio por alguns minutos, eles param de funcionar e morrem. Essa morte neuronal, quando resulta de doença vascular, é chamada de acidente vascular cerebral ou encefálico (***AVC*** ou ***AVE***).

Apesar de o encéfalo adulto constituir apenas 2% do peso corporal, ele recebe 12 a 15% do suprimento sanguíneo total, o que sustenta sua alta utilização de oxigênio. Se o fluxo de sangue para uma região do cérebro é reduzido para 10 a 25% do seu nível normal, as bombas iônicas membranares dependentes de energia começam a falhar, os gradientes iônicos de membrana diminuem, as concentrações extracelulares de K^+ aumentam e a membrana despolariza.

Barreira hematencefálica

A troca de substâncias entre o sangue e o líquido extracelular no SNC é diferente da difusão mais ou menos irrestrita de substâncias não proteicas do sangue para o líquido extracelular nos outros órgãos do corpo. Um grupo complexo de mecanismos na **barreira hematencefálica** controla rigidamente tanto os tipos de substâncias que penetram no líquido extracelular do cérebro

como as velocidades com as quais entram. Esses mecanismos minimizam a capacidade de muitas substâncias prejudiciais de chegar aos neurônios, mas também reduzem o acesso de algumas substâncias terapêuticas potencialmente úteis.

A barreira hematencefálica é formada pelas células que revestem os menores vasos sanguíneos no cérebro. Apresenta estruturas anatômicas, como zônulas de oclusão, e sistemas de transporte fisiológico que lidam com diferentes classes de substâncias de maneiras distintas. As substâncias que se dissolvem prontamente nos componentes lipídicos das membranas plasmáticas entram no encéfalo com rapidez. Portanto, o líquido extracelular do encéfalo e da medula espinal é um produto do sangue – porém quimicamente diferente.

A barreira hematencefálica também explica as ações de algumas substâncias, conforme nos mostra o cenário a seguir. A diferença química entre morfina e heroína é mínima: a morfina apresenta dois grupos hidroxila, enquanto a heroína apresenta dois grupos acetila (—$COCH_3$). Essa diferença torna a heroína mais lipossolúvel e capaz de cruzar a barreira hematencefálica mais prontamente do que a morfina. Assim que a heroína entra no encéfalo, no entanto, enzimas removem os grupos acetila da heroína e a transformam em morfina. A morfina, menos lipossolúvel, é efetivamente retida no cérebro, onde exerce efeitos prolongados. Outras substâncias que exercem efeitos rápidos sobre o SNC por conta de sua alta lipossolubilidade são os barbitúricos, a nicotina, a cafeína e o álcool.

Muitas substâncias que não se dissolvem prontamente nos lipídios, como a glicose e outros substratos importantes do metabolismo encefálico, entram, todavia, no encéfalo com bastante rapidez pela combinação com proteínas de transporte da membrana nas células que revestem os menores vasos sanguíneos do encéfalo. Sistemas de transporte semelhantes também deslocam substâncias para fora do encéfalo e para o sangue, evitando a formação de moléculas que poderiam interferir na função encefálica.

Também existe uma barreira entre o sangue nos capilares dos plexos coroides e o líquido cerebroespinal, portanto, o líquido cerebroespinal é uma secreção seletiva. Por exemplo, as concentrações de K^+ e Ca^{21} são discretamente menores no líquido cerebroespinal do que no plasma, enquanto as concentrações de Na^+ e Cl^- são um pouco mais altas. As paredes dos vasos do plexo coroide também demonstram permeabilidade limitada a metais pesados tóxicos como chumbo, assim conferindo um grau de proteção ao encéfalo.

O líquido cerebroespinal e o extracelular do SNC, com o tempo, entram em equilíbrio de difusão. Assim, os mecanismos seletivos restritivos da barreira nos capilares e plexos coroides regulam o ambiente extracelular dos neurônios encefálicos e da medula espinal.

SEÇÃO D | RESUMO

Sistema nervoso central | Encéfalo

I. O encéfalo consiste em cérebro, diencéfalo, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo.
II. O cérebro, formado pelos hemisférios cerebrais direito e esquerdo, e o diencéfalo juntos formam o prosencéfalo. O córtex cerebral forma a casca externa do cérebro e é dividido em lobos parietal, frontal, occipital e temporal.
III. O diencéfalo contém o tálamo, o epitálamo e o hipotálamo.
IV. O sistema límbico é um grupo de estruturas profundas do prosencéfalo associadas ao aprendizado e às emoções; é considerado parte do cérebro, porém inclui partes do tálamo e hipotálamo.
V. O cerebelo atua na postura, no movimento e em alguns tipos de memória.
VI. Mesencéfalo, ponte e bulbo formam o tronco encefálico, o qual contém a formação reticular.

Sistema nervoso central | Medula espinal

I. A medula espinal é dividida em duas áreas: substância cinzenta central, a qual contém os corpos e os dendritos das células nervosas, e substância branca, a qual circunda a substância cinzenta e contém axônios mielinizados organizados em tratos ascendentes e descendentes.
II. Os axônios dos neurônios aferentes e eferentes formam os nervos espinais.

Sistema nervoso periférico

I. O SNP consiste em 43 pares de nervos – 12 pares de nervos cranianos e 31 pares de nervos espinais, bem como neurônios encontrados na parede do trato gastrintestinal. A maioria dos nervos contém axônios de neurônios tanto aferentes quanto eferentes.
II. A divisão eferente do SNP é dividida em partes somática e autônoma. As fibras somáticas inervam as células de músculo esquelético e liberam o neurotransmissor acetilcolina.

Sistema nervoso autônomo

I. O sistema nervoso autônomo inerva músculo liso e cardíaco, glândulas, neurônios do trato gastrintestinal e outras células teciduais. Cada via autônoma consiste em um neurônio pré-ganglionar com seu corpo celular no SNC e um neurônio pós-ganglionar com seu corpo celular em um gânglio autônomo fora do SNC.
II. O sistema nervoso autônomo é dividido em componentes simpático e parassimpático. Os neurônios entéricos nas paredes do trato GI também são, às vezes, considerados uma subcategoria separada do sistema autônomo. Neurônios pré-ganglionares tanto das

divisões simpática como parassimpática liberam acetilcolina; enquanto neurônios parassimpáticos pós-ganglionares liberam principalmente norepinefrina.

III. A medula suprarrenal é a parte secretora de hormônio do sistema nervoso simpático, a qual secreta principalmente epinefrina.

IV. Muitos órgãos efetores inervados pelo sistema nervoso autônomo recebem inervação dupla das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo.

Elementos de proteção associados ao encéfalo

I. Dentro do crânio e na coluna vertebral, o encéfalo e a medula espinal estão envoltos e protegidos pelas meninges.

II. O tecido encefálico depende de um aporte contínuo de glicose e oxigênio para o metabolismo.

III. Os ventrículos cerebrais e o espaço dentro das meninges são preenchidos por líquido cerebroespinal, o qual é formado nos ventrículos.

IV. A barreira hematencefálica regula a composição química do líquido extracelular do SNC.

SEÇÃO D | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Faça um organograma mostrando o SNC, SNP, encéfalo, medula espinal, nervos espinais, nervos cranianos, prosencéfalo, tronco encefálico, cérebro, diencéfalo, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo.
2. Desenhe um corte transversal da medula espinal, revelando as substâncias cinzenta e branca, as raízes ventral e dorsal, o gânglio de raiz dorsal e o nervo espinal. Indique as localizações gerais das vias.
3. Enumere duas funções do tálamo.
4. Liste as funções do hipotálamo, e discorra sobre como estas se relacionam com o controle homeostático.
5. Faça um diagrama do SNP indicando as relações entre as divisões aferente e eferente, somática e autônoma e divisões simpática e parassimpática.
6. Compare as divisões somática e autônoma do sistema nervoso eferente; mencione pelo menos três características de cada.
7. Nomeie o neurotransmissor liberado em cada sinapse ou junção neuroefetora nos sistemas somático e autônomo.
8. Compare os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo; mencione pelo menos quatro características de cada.
9. Explique como a medula suprarrenal consegue afetar receptores nos diversos órgãos efetores apesar do fato de suas células não terem axônios.
10. A composição química do líquido extracelular do SNC é diferente da composição química do sangue. Explique como é essa diferença.

SEÇÃO D | TERMOS-CHAVE

Comissura
Gânglios
Núcleos
Trato
Via

6.15 Sistema nervoso central | Encéfalo

Bulbo
Cérebro
Cerebelo
Córtex cerebral
Corpo caloso
Diencéfalo
Epitálamo
Formação reticular
Gânglios da base
Giros
Glândula hipófise
Glândula pineal
Hemisféricos cerebrais
Hipotálamo
Lobo frontal
Lobo occipital
Lobo parietal
Lobo temporal

Mesencéfalo
Nervos cranianos
Núcleos da base
Núcleos subcorticais
Ponte
Prosencéfalo
Rombencéfalo
Sistema límbico
Substância branca
Substância cinzenta
Sulcos
Tálamo
Tronco encefálico
Ventrículos cerebrais

6.16 Sistema nervoso central | Medula espinal

Cornos dorsais
Cornos ventrais
Gânglios da raiz dorsal
Nervo espinal
Raízes dorsais
Raízes ventrais

6.17 Sistema nervoso periférico

Divisão aferente
Divisão eferente
Neurônios motores
Sistema nervoso autônomo
Sistema nervoso somático

6.18 Sistema nervoso autônomo

Divisão parassimpática
Divisão simpática
Estado de repouso ou digestão
Gânglio autonômico
Inervação dupla
Medula suprarrenal
Neurônios pós-ganglionares
Neurônios pré-ganglionares
Resposta de luta ou fuga
Sistema nervoso entérico
Troncos simpáticos

6.19 Elementos de proteção associados ao encéfalo

Aracnoide-máter
Barreira hematencefálica
Dura-máter
Espaço subaracnóideo
Líquido cerebroespinal
Meninges
Pia-máter
Plexo coroide

SEÇÃO D | TERMOS CLÍNICOS

6.19 Elementos de proteção associados ao encéfalo

AVC ou AVE

Hidrocefalia

Meningite

Estudo de caso clínico

CAPÍTULO 6 **Uma mulher apresenta dor, transtornos visuais e formigamento nos membros inferiores**



Uma mulher de 37 anos de idade procurou seu médico por conta de dor nas costas e dormência e formigamento nos membros inferiores. Os exames sensoriais também mostraram redução do tato leve e do tato epicrítico nos membros inferiores. As radiografias não revelaram problemas nas vértebras e/ou no canal espinal que pudessem obstruir ou danificar as vias nervosas. Ela recebeu a prescrição de anti-inflamatórios e foi mandada para casa, e os sintomas sumiram de maneira gradativa. Três meses depois, ela retorna porque os sinais/sintomas voltaram. Além da dor nas costas e dos transtornos sensoriais nas pernas, agora ela também relata visão dupla ao olhar para um lado e tontura persistente. Uma amostra do líquido cerebroespinal obtida por punção lombar revelou uma concentração anormalmente elevada das proteínas que combatem doenças chamadas anticorpos (Capítulo 18), o que sugeriu excesso de atividade do sistema imunológico no SNC. A ressonância magnética (RM) foi usada para visualizar os tecidos nervosos e várias manchas anormais, ou lesões, foram notadas na região torácica média da medula espinal, no tronco encefálico e perto dos ventrículos cerebrais (ver Figura 19.6 para obter explicação sobre RM).

Reflita e revise 1

- Quais funções essenciais são controladas pelo tronco encefálico?

Sua condição foi diagnosticada provisoriamente como esclerose múltipla, o que foi confirmado quando a RM de acompanhamento realizada 4 meses depois mostrou aumento do número e do tamanho das lesões no seu sistema nervoso.

Na doença ***esclerose múltipla (EM)***, ocorre perda de mielina em um ou vários locais no sistema nervoso. A esclerose múltipla está em segundo lugar, apenas atrás do traumatismo, nas causas neurológicas de incapacidade que surge em adultos jovens e de meia-idade. Mais comumente, tem início entre os 20 e 50 anos de idade, e é duas vezes mais frequente em mulheres do que homens. Atualmente, afeta cerca de 400.000 americanos e cerca de 3 milhões de pessoas no mundo todo. A esclerose múltipla é uma condição autoimune na qual as bainhas de mielina ao redor dos axônios no SNC são atacadas e destruídas por anticorpos e células do sistema imunológico, com consequente fibrose das áreas acometidas.

Reflita e revise 2

- Quais são as funções da mielina?

A perda das bainhas de mielina isolantes resulta em aumento do extravasamento de K^+ pelos canais recém-expostos. Isso ocasiona hiperpolarização e falha na condução do potencial de ação de neurônios no encéfalo e na medula espinal. Dependendo do local dos neurônios afetados, os sinais/sintomas podem incluir fraqueza muscular, fadiga, diminuição da coordenação motora, fala arrastada, borramento visual, disfunção vesical, dor ou outros distúrbios sensoriais e disfunção cognitiva. Em muitos pacientes, os sintomas são acentuadamente agravados quando a temperatura do corpo é elevada, por exemplo, pela prática de exercício, por um banho quente ou pelo calor do ambiente.

A gravidade e a velocidade da progressão da EM variam muito de um indivíduo para o outro, indo desde episódios isolados com recuperação total no intervalo entre os episódios até incapacidade neurológica com agravamento constante. Neste caso, a EM pode, por fim, ser fatal, visto que os centros do tronco encefálico responsáveis pelas funções respiratória e cardiovascular são destruídos. Por conta da variabilidade da apresentação, o diagnóstico da EM pode ser difícil. Uma pessoa com vários desses sintomas em duas ou mais ocasiões separadas por mais de 1 mês é candidata a investigação diagnóstica adicional. Os testes de condução nervosa conseguem detectar condução lenta ou falha dos potenciais de ação nos sistemas visual, motor e sensorial. A análise do líquido cerebroespinal pode revelar reação imune anormal contra a mielina. A evidência mais definitiva, entretanto, é, em geral, a visualização por RM de múltiplas áreas cicatriciais (escleróticas) progressivas no encéfalo e na medula espinal, de onde o nome da doença deriva (**Figura 6.48**).

A causa da esclerose múltipla não é conhecida, mas parece resultar de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. A doença tende a ocorrer em famílias e é mais comum em caucasianos do que outros grupos raciais. O envolvimento de desencadeadores ambientais é sugerido por agrupamentos geográficos ocasionais de surtos da doença e também pela observação de que a prevalência de EM em pessoas com ascendência japonesa aumenta de maneira significativa quando se mudam

para os EUA. Entre os possíveis desencadeadores ambientais está a infecção por um vírus, como aquele que causa sarampo, herpes, varicela, varíola e *influenza*, quando a paciente era mais jovem. Atualmente, não existe cura para a esclerose múltipla, porém agentes anti-inflamatórios e substâncias que suprimem a resposta imune já provaram que reduzem a gravidade e a progressão da doença.

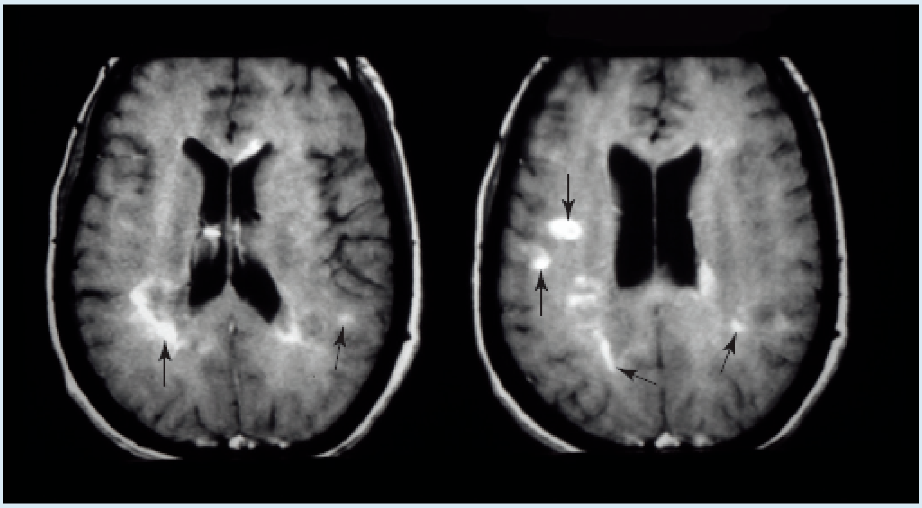


Figura 6.48 RM de um paciente com esclerose múltipla, mostrando várias lesões (áreas brancas).

Termo clínico: esclerose múltipla (EM)

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Que alternativa mais bem descreve o neurônio aferente?
   a. O corpo celular se encontra no SNC e a terminação axônica periférica na pele.
   b. O corpo celular se encontra no gânglio da raiz dorsal e a terminação axônica central na medula espinal.
   c. O corpo celular se encontra no corno ventral da medula espinal e as terminações axônicas no músculo esquelético.
   d. Os dendritos se encontram no SNP e a terminação axônica na raiz dorsal.
   e. Todas as partes da célula se encontram no SNC.

2. Em qual alternativa se encontra o par incorreto de um tipo de célula da glia com sua função associada?
   a. Astrócitos; formação da barreira hematencefálica.
   b. Micróglia; desempenho de função imunológica no SNC.
   c. Oligodendrócitos; formação de bainhas de mielina nos axônios do SNP.
   d. Células ependimárias; regulação da produção do líquido cerebroespinal.
   e. Astrócitos; remoção de íons potássio e neurotransmissores do líquido extracelular cerebral.

3. Se a concentração extracelular de Cl^- for 110 mmol/ℓ e um determinado neurônio mantiver a concentração intracelular de Cl^- em 4 mmol/ℓ, em qual potencial de membrana o Cl^- chegaria mais perto do equilíbrio eletroquímico nessa célula?
   a. +80 mV
   b. +60 mV
   c. 0 mV
   d. –86 mV
   e. –100 mV

4. Considere os seguintes cinco experimentos nos quais o gradiente de concentração de Na^+ foi variado. Em que caso o Na^+ tenderia a se deslocar para fora da célula se o potencial de membrana fosse experimentalmente mantido a +42 mV?

Experimento	Na^+ extracelular (mmol/ℓ)	Na^+ intracelular (mmol/ℓ)
A	50	15
B	60	15
C	70	15

D	80	15
E	90	15

a. A apenas
b. B apenas
c. C apenas
e. D e E
d. A, B e C

5. Qual afirmativa é verdadeira sobre o potencial de repouso de membrana no neurônio típico?
   a. O potencial de membrana de repouso é mais próximo do potencial de equilíbrio de Na^+ do que do potencial de equilíbrio de K^+.
   b. A permeabilidade a Cl^- é maior do que para Na^+ ou K^+.
   c. O potencial de membrana de repouso está no potencial de equilíbrio de K^+.
   d. Não há movimento iônico no potencial de membrana de repouso constante.
   e. O movimento iônico causado pela bomba Na^+/K^+ ATPase é igual e oposto ao vazamento de íons pelos canais de Na^+ e K^+.

6. Se um canal iônico dependente de ligante permeável tanto a Na^+ quanto a K^+ fosse brevemente aberto em um local específico na membrana de um neurônio em repouso típico, o que aconteceria?
   a. As correntes locais no interior da membrana fluiriam para longe dessa região.
   b. As correntes locais no exterior da membrana fluiriam para longe daquela região.
   c. As correntes locais percorreriam sem decremento toda a extensão da célula.
   d. Uma breve hiperpolarização local da membrana ocorreria.
   e. Os fluxos de Na^+ e K^+ seriam iguais, logo não haveria fluxo de corrente local.

7. Qual estado de canal iônico descreve corretamente a fase do potencial de ação com o qual é associado?
   a. Os canais de Na^+ dependentes de voltagem se encontram inativados na membrana neuronal em repouso.
   b. Os canais de K^+ dependentes de voltagem abertos promovem a despolarização do potencial de ação.
   c. Os canais de K^+ dependentes de voltagem abertos causam pós-hiperpolarização.
   d. O vazamento considerável pelos canais de K^+ dependentes de voltagem determina o valor do potencial de repouso de membrana.
   e. A abertura dos canais de Cl^- dependentes de voltagem é o principal fator que promove a rápida repolarização da membrana ao final de um potencial de ação.

8. Dois neurônios, A e B, fazem sinapse com um terceiro neurônio, C. Se o neurotransmissor de A abre os canais iônicos dependentes de ligante permeáveis a Na^+ e K^+, e o neurotransmissor de B abre os canais de Cl^- dependentes de ligante, qual das seguintes afirmativas é verdadeira?
   a. Um potencial de ação no neurônio A produz um PEPS despolarizante no neurônio B.
   b. Um potencial de ação no neurônio B produz um PEPS despolarizante no neurônio C.
   c. Potenciais de ação simultâneos em A e B causam a hiperpolarização do neurônio C.
   d. Potenciais de ação simultâneos em A e B causam menos despolarização do neurônio C do que se apenas o neurônio A disparasse um potencial de ação.
   e. Um potencial de ação no neurônio B leva o neurônio C para mais perto do seu limiar para potencial de ação do que um potencial de ação no neurônio A.

9. Qual alternativa corretamente associa o neurotransmissor a uma das suas características?
   a. A dopamina é uma catecolamina sintetizada a partir do aminoácido tirosina.
   b. O glutamato é liberado pela maioria dos interneurônios na medula espinal.
   c. A serotonina é um opioide endógeno associado à “onda do corredor”.
   d. GABA é o neurotransmissor que medeia a potenciação a longo prazo.
   e. Os neuropeptídios são sintetizados nas terminações axônicas dos neurônios que os liberam.

10. Qual dessas sinapses não tem acetilcolina como neurotransmissor primário?
    a. Sinapse de um neurônio parassimpático pós-ganglionar com uma célula cardíaca.
    b. Sinapse de um neurônio simpático pós-ganglionar com uma célula muscular lisa.
    c. Sinapse de um neurônio simpático pré-ganglionar com um neurônio pós-ganglionar.
    d. Sinapse de um neurônio eferente somático com uma célula muscular esquelética.
    e. Sinapse de um neurônio simpático pré-ganglionar com células da medula suprarrenal.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Neurônios são tratados com uma substância que de maneira instantânea e permanente interrompe a função das bombas Na^+/K^+ ATPase. Suponha, para esta questão, que as bombas não são eletrogênicas. O que acontece com o potencial de repouso de membrana imediatamente e com o passar do tempo? *Dica*: consulte a Figura 6.13 e pense como os gradientes de concentração são mantidos.

2. A concentração extracelular de K^+ de uma pessoa aumenta sem alteração da concentração intracelular de K^+. O que acontece com o potencial de repouso e com o potencial de ação? *Dica*: lembre-se da relação entre gradientes de concentração e difusão.

3. Uma pessoa recebeu uma pancada forte na cabeça, mas parece que está bem. Ao longo da semana seguinte, no entanto, ela desenvolve perda de apetite, sede e perda da capacidade sexual, porém sem perda da função motora ou sensorial. Que parte do cérebro você acha que foi danificada? *Dica*: ver Quadro 6.7 para obter uma revisão sobre a função das estruturas cerebrais.

4. Uma pessoa está utilizando uma substância que causa, entre outras coisas, ressecamento da boca e aceleração da frequência cardíaca, mas sem comprometimento da capacidade de utilização dos músculos esqueléticos. Que tipo de receptor essa substância provavelmente bloqueou? *Dica*: o Quadro 6.11 vai ajudá-lo a responder esta questão.

5. Algumas células são tratadas com uma substância que bloqueia os canais de Cl^- e o potencial de membrana dessas células se torna discretamente despolarizado (menos negativo). A partir desses fatos, diga se a membrana plasmática dessas células transporta Cl^- de maneira ativa e, em caso afirmativo, em que sentido. *Dica*: lembre-se, Cl^- tem carga elétrica negativa. Além disso, acesse a seção 6.10.

6. Se a enzima acetilcolinesterase fosse bloqueada por uma substância, quais disfunções ocorreriam no coração e na musculatura esquelética? *Dica*: ver Figura 6.46 e Quadro 6.11.

7. O composto tetraetilamônio (TEA) bloqueia as alterações dependentes de voltagem da permeabilidade ao K^+ que ocorrem durante um potencial de ação. Depois do tratamento experimental de neurônios com TEA, que alterações seriam esperadas no potencial de ação? E na pós-hiperpolarização? *Dica*: consulte a Figura 6.19A e imagine a forma do potencial de ação sem o aumento da permeabilidade ao K^+ mostrado na Figura 6.19B.

8. Um neurônio em repouso apresenta um potencial de membrana de −80 mV (determinado pelos gradientes de Na^+ e K^+), sem bombas de Cl^-, a célula é discretamente permeável ao Cl^- e a $[Cl^-]$ do LEC é de 100 mM. Qual é a $[Cl^-]$ intracelular? *Dica*: se não houver bombas para um íon, como esse íon se distribui através da membrana?

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um dos princípios gerais da fisiologia introduzido no Capítulo 1 é: *A maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas regulatórios, muitas vezes trabalhando em oposição*. Como a estrutura e a função do sistema nervoso autônomo demonstram esse princípio?

2. Que princípios gerais da fisiologia são demonstrados pelos mecanismos subjacentes aos potenciais de repouso de membrana dos neurônios?

3. Outro princípio geral da fisiologia diz: *A estrutura é um determinante da função e coevolui com ela*. Um tema comum em seres humanos e outros organismos é a elaboração da área de superfície de uma estrutura para maximizar sua capacidade de realizar alguma função. Que estruturas do sistema nervoso humano demonstram esse princípio?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 6.10 NaCl e KCl ionizam quase completamente em solução, portanto, a princípio, cada compartimento teria uma concentração total de soluto de cerca de 0,3 osmol/ℓ (ver Capítulo 4 para revisão da diferença entre mol e osmol). Uma vez que um número insignificante de íons potássio, na verdade, se desloca, estabelecendo o potencial de equilíbrio, as concentrações finais de soluto dos compartimentos não seriam significativamente diferentes.

Figura 6.11 Na^+ e K^+ se deslocariam a favor de seus gradientes de concentração em sentidos opostos, cada um cancelando a carga elétrica carreada pelo outro. Assim, em equilíbrio, não haveria potencial de membrana e os dois compartimentos teriam 0,15 M de Cl^-, 0,075 M de Na^+ e 0,075 M de K^+.

Figura 6.12 Não. A alteração da $[K^+]$ do LEC exerce efeito maior sobre o E_K (e, desse modo, o potencial de repouso de membrana). Isso porque a razão entre K^+ interno e K^+ externo se modifica mais quando a concentração do LEC passa de 5 para 6 mM (um aumento de 20%) do que quando a concentração do LIC diminui de 150 para 149 mM (uma redução de 0,7%). É possível confirmar isso pela equação de Nernst. Inserindo valores típicos, quando $[K_{ext}] = 5$ mM e $[K_{int}] = 150$ mM, o valor calculado de $E_K = -90{,}1$ mV. Se mudarmos $[K_{int}]$ para 149 mM, o valor calculado de E_K será de −89,9 mV, o que não é muito diferente. Para efeito de comparação, alterar a $[K_{ext}]$ para 6 mM ocasiona uma alteração maior, com E_K resultante de −85,3 mV.

Figura 6.15 Uma vez que a saída de K^+ da célula tornaria o interior celular mais negativo na área do canal, uma corrente positiva fluiria para o local do canal no interior da célula e para longe do canal no exterior da célula.

Figura 6.19 O valor do potencial de repouso mudaria muito pouco porque a permeabilidade das membranas em repouso ao Na^+ é muito baixa. Entretanto, durante um potencial de ação, a voltagem da membrana se elevaria de modo mais brusco e alcançaria um valor mais positivo em decorrência do gradiente eletroquímico maior para a entrada de Na^+ pelos canais iônicos dependentes de voltagem.

Figura 6.23 Em todos os neurônios, os potenciais de ação se propagam nos dois sentidos a partir do cotovelo – de modo ascendente pelo braço em direção à medula espinal e de modo descendente pelo braço em direção à mão. Os potenciais de ação viajando para cima que seguem pelas vias aferentes continuam através de sinapses para o SNC para serem percebidos como dor, dormência, vibração e outras sensações do antebraço. Em contrapartida, os potenciais de ação que viajam em sentido retrógrado até os axônios motores se extinguem assim que chegam aos corpos celulares, pois as sinapses encontradas aí são "unidirecionais" no sentido oposto.

Figura 6.24 A mielina acelera a condução ao longo do axônio, o que é importante para a sinalização e os reflexos rápidos. Apenas como um exemplo comum disso, os reflexos motores rápidos podem ajudar a evitar lesão pela remoção de uma parte do corpo (como sua mão) do perigo, como um objeto afiado ou quente. Se sua mão não fosse removida do objeto danoso rapidamente, uma lesão muito mais grave aconteceria. A mielina também diminui o custo metabólico do envio de sinais elétricos pelo axônio, economizando, dessa forma, energia para outros processos homeostáticos. A mielina também atua como isolante, de forma que os axônios não interferem eletricamente um no outro; sem esse isolamento, eventos elétricos aleatórios seriam comuns pelo sistema nervoso, com efeitos potencialmente catastróficos sobre a função normal.

Figura 6.31 Quanto maior a distância entre a sinapse e o segmento inicial (local do eletrodo), maior o decremento do potencial graduado. Portanto, se a sinapse A estivesse mais próxima da proeminência axônica que a sinapse C, a soma das duas mais provavelmente resultaria em um pequeno potencial despolarizante. Quanto mais distante a sinapse C estiver da proeminência axônica, mais a despolarização se aproximaria do traço que ocorre na resposta ao disparo solitário da sinapse A.

Figura 6.37 As informações na forma de sinais elétricos se deslocam nos dois sentidos entre o SNC e o SNP. Dessa forma, o SNC pode ser informado sobre as alterações que ocorrem na periferia, como estímulos sensoriais. Por sua vez, o fluxo de informações partindo do SNC para a periferia pode direcionar funções motoras que fornecem a resposta apropriada aos estímulos sensoriais provenientes do SNP. A coordenação dos estímulos sensoriais e motores é essencial para alcançar e manter a homeostasia no corpo. Um resumo de muitos desses tipos de coordenação pode ser encontrado na Figura 6.44.

Figura 6.46 O bloqueador do receptor muscarínico inibiria apenas as vias parassimpáticas, nas quais a acetilcolina liberada dos neurônios pós-ganglionares se liga aos receptores muscarínicos nos órgãos-alvo. Isso reduziria a capacidade de estimular processos "repouso ou digestão" e preservaria a resposta simpática de "luta ou fuga". Por outro lado, um bloqueador do receptor nicotínico de acetilcolina inibiria todo o controle autônomo dos órgãos-alvo, pois esses receptores são encontrados nos gânglios tanto das vias parassimpáticas como simpáticas.

CAPÍTULO

7 Fisiologia do Sistema Sensorial



Imagem da retina mostrando seus vasos sanguíneos convergindo no disco óptico.

O Capítulo 6 forneceu uma visão geral da estrutura e função do sistema nervoso e explicou detalhadamente como os sinais elétricos são gerados e transmitidos por membranas excitáveis. Também foram descritas, em termos gerais, duas divisões funcionais do sistema nervoso: a divisão aferente, pela qual o SNC recebe informações, e a divisão eferente, que transmite os comandos de saída. Neste capítulo, serão mostradas com mais detalhes a estrutura e a função dos sistemas sensoriais que compõem a divisão aferente do sistema nervoso. Além disso, você aprenderá como estes sistemas ajudam a manter a homeostasia ao fornecer informações ao SNC sobre as condições nos ambientes externo e interno. Essas informações são comunicadas ao SNC pela pele, pelos músculos e pelos órgãos internos, assim como pelos sistemas sensoriais visual, auditivo, vestibular e químico.

Vários princípios gerais da fisiologia estarão evidentes nesta discussão de sistemas sensoriais. Um deles é que o fluxo de informações entre as células, tecidos e órgãos é uma característica essencial da homeostasia que permite a integração de processos fisiológicos. Os sistemas sensoriais coletam informações na forma de vários estímulos físicos e químicos e as convertem em potenciais de ação que são conduzidos para os centros de integração processarem. Uma espantosa variedade de exemplos da relação entre estrutura e função é evidenciada na forma de receptores especializados que permitem que diferentes sistemas sensoriais detectem tipos específicos de estímulos, como pressão, luz ou substâncias químicas carreadas pelo ar. A compreensão de algumas leis simples da química e da física é importante para avaliar como alguns estímulos são detectados e codificados, como estará evidente nas discussões sobre como o olho detecta a radiação eletromagnética de determinados comprimentos de onda e como a orelha detecta as ondas sonoras. ■

Seção A ■ Princípios Gerais

Um **sistema sensorial** é uma parte do sistema nervoso composta por receptores sensoriais que recebem estímulos do ambiente externo ou interno, pelas vias neurais que conduzem informações dos receptores para o cérebro ou medula espinal e pelas partes do cérebro que lidam principalmente com o processamento das informações. A informação que um sistema sensorial processa

pode ou não resultar em conscientização do estímulo. Por exemplo, enquanto você detecta imediatamente uma mudança quando sai de uma casa com ar-condicionado em um dia quente de verão, sua pressão arterial pode flutuar de forma significativa sem que você perceba. Independentemente de a informação ser percebida de modo consciente, ela é chamada de **informação sensorial**. Se a informação for detectada conscientemente, ela também pode ser chamada de **sensação**. A conscientização da pessoa da sensação (e, em geral, a compreensão do seu significado) é chamada de **percepção**. Por exemplo, sentir dor é uma sensação, mas a conscientização de que um dente dói é uma percepção. As sensações e percepções ocorrem após o SNC modificar ou processar as informações sensoriais. Este processamento pode acentuar, embotar ou filtrar de outro modo as informações sensoriais aferentes.

A etapa inicial do processamento sensorial é a transdução da energia do estímulo primeiro em potenciais graduados e, depois, em potenciais de ação nos neurônios aferentes. O padrão dos potenciais de ação nos neurônios específicos é um código que fornece informações sobre o estímulo, tais como intensidade, localização e tipo específico de aporte que está sendo sentido. As principais áreas sensoriais do SNC que recebem este aporte então se comunicam com outras regiões do cérebro ou medula espinal para processamento adicional das informações, o que pode incluir determinação de respostas reflexas eferentes, percepção, armazenamento na memória, comparação com memórias passadas e atribuição de importância emocional.

7.1 Receptores sensoriais

As informações sobre o mundo externo e o ambiente interno do corpo existem em diferentes formas – pressão, temperatura, luz, odorantes, ondas sonoras, concentrações de substâncias químicas e assim em diante. Os **receptores sensoriais** nas extremidades periféricas dos neurônios aferentes modificam estas informações em potenciais graduados que podem iniciar potenciais de ação, que caminham para dentro do SNC. Os receptores são terminações especializadas dos próprios neurônios aferentes primários (**Figura 7.1A**) ou células receptoras separadas (algumas são, na verdade, neurônios especializados) que sinalizam os neurônios aferentes primários pela liberação de neurotransmissores (**Figura 7.1B**).

Para evitar confusão, esteja ciente que o termo *receptor* tem dois significados completamente diferentes. Um significado é de "receptor sensorial", como foi definido. O segundo uso é para as proteínas individuais na membrana plasmática ou intracelulares que se ligam a mensageiros químicos específicos, deflagrando uma via de transdução de sinal intracelular ou influenciando a transcrição gênica, culminando na resposta da célula (ver Capítulo 5). A potencial confusão entre estes dois significados é amplificada pelo fato de que os estímulos para alguns receptores sensoriais (ou seja, os que envolvem paladar e cheiro) são substâncias químicas que se ligam a proteínas receptoras na membrana plasmática do receptor sensorial.

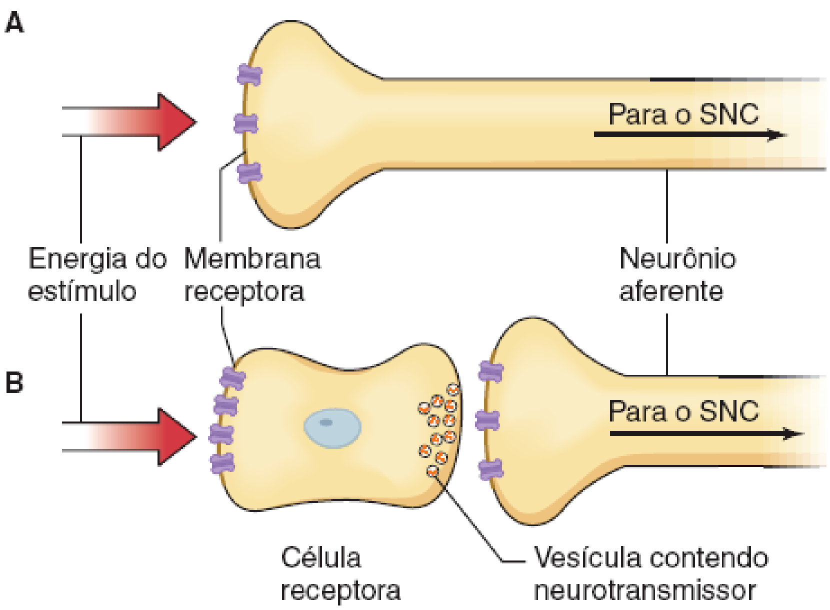


Figura 7.1 Diagrama esquemático de dois tipos de receptores sensoriais. A região da membrana sensitiva que responde a um estímulo é uma terminação de um neurônio aferente (**A**) ou uma célula separada adjacente a um neurônio aferente (**B**). Canais iônicos (apresentados em roxo) na membrana receptora alteram o fluxo de íons e iniciam a transdução de estímulo. Note que, em alguns casos, o estímulo (setas vermelhas) não atua diretamente nos canais iônicos, mas os ativa indiretamente por mecanismos específicos para esse sistema sensorial.

A energia ou substância química que entra em contato e ativa um receptor sensorial é conhecida como **estímulo**. Existem muitos tipos de receptores sensoriais, cada qual responde muito mais prontamente a uma forma de estímulo do que a outras. O tipo de estímulo ao qual um receptor específico responde no funcionamento normal é conhecido como seu **estímulo adequado**. Além disso, no tipo geral de estímulo que serve como estímulo adequado para o receptor, um receptor particular pode responder

melhor (ou seja, em um limiar mais baixo) a um subconjunto limitado de estímulos. Por exemplo, diferentes receptores individuais no olho respondem melhor à luz (o estímulo adequado) de diferentes comprimentos de onda.

A maioria dos receptores sensoriais é extremamente sensível a seu estímulo adequado específico. Por exemplo, alguns receptores olfatórios respondem até mesmo a três ou quatro moléculas odorantes no ar inspirado, e os receptores visuais podem responder a um único fóton, a menor quantidade de luz.

Várias classes gerais de receptores são caracterizadas pelo tipo de estímulo ao qual são sensíveis. Como o nome indica, os **mecanorreceptores** respondem a estímulos mecânicos, como pressão ou estiramento, e são responsáveis por muitos tipos de informações sensoriais, incluindo tato, pressão arterial e tensão muscular. Estes estímulos alteram a permeabilidade de canais iônicos na membrana receptora, mudando o potencial da membrana. Os **termorreceptores** detectam sensações de frio ou calor e os **fotorreceptores** respondem a faixas específicas de comprimentos de onda. Os **quimiorreceptores** respondem à ligação de determinadas substâncias químicas com a membrana receptora. Este tipo de receptor fornece a sensação de odor e paladar, entre outras. Os **nociceptores** são uma categoria geral de detectores que sentem dor devido a dano real ou potencial ao tecido. Eles podem ser ativados por vários estímulos como calor, estímulos mecânicos como estiramento excessivo ou substâncias químicas no líquido extracelular dos tecidos danificados.

Potencial receptor

Independente da forma original do sinal que ativa os receptores sensoriais, a informação tem de ser traduzida para a linguagem dos potenciais graduados ou potenciais de ação. (Ver Figuras 6.16 e 6.19 para revisar as propriedades gerais dos potenciais graduados e de ação.) O processo pelo qual um estímulo – seja um fóton de luz, ou o estiramento mecânico de um tecido – é transformado em uma resposta elétrica é conhecido como **transdução sensorial**. O processo de transdução em todos os receptores sensoriais envolve a abertura ou o fechamento de canais iônicos que recebem informações sobre os ambientes interno e externo, seja diretamente ou por meio de um sistema de segundo mensageiro. Os canais iônicos são encontrados em uma região especializada da membrana receptora localizada na extremidade distal do axônio único da célula ou em células sensoriais especializadas associadas (ver Figura 7.1). O acionamento das comportas destes canais iônicos permite uma mudança no fluxo de íons através da membrana receptora, que, por sua vez, produz uma mudança no potencial de membrana. Esta mudança é um potencial graduado chamado de **potencial receptor**. Este capítulo descreve os diferentes mecanismos que afetam os canais iônicos nos vários tipos de receptores sensoriais.

Nos neurônios aferentes com extremidades receptoras especializadas, a região da membrana receptora onde ocorrem as mudanças iniciais do canal iônico não gera potenciais de ação. Ao contrário, a corrente local flui por uma curta distância ao longo do axônio para uma região onde a membrana tem canais iônicos regulados por voltagem e consegue gerar potenciais de ação. Nos neurônios aferentes mielinizados, esta região está localizada geralmente no primeiro nó de Ranvier. O potencial receptor, assim como o potencial sináptico discutido no Capítulo 6, é uma resposta graduada a diferentes intensidades de estímulo (**Figura 7.2**) e diminui à medida que se desloca pela membrana.

Se a membrana receptora estiver em uma célula separada, o potencial receptor nessa região altera a liberação do neurotransmissor por essa célula. O neurotransmissor se difunde pela fenda extracelular entre a célula receptora e o neurônio aferente e se liga a proteínas receptoras no neurônio aferente. Então, esta junção é uma sinapse. A combinação de neurotransmissor com seus locais de ligação gera um potencial graduado no neurônio aferente análogo a um potencial pós-sináptico excitatório ou, em alguns casos, um potencial pós-sináptico inibitório.

Como é verdade para todos os potenciais graduados, a magnitude de um potencial receptor (ou um potencial graduado no axônio adjacente à célula receptora) diminui com a distância a partir de sua origem. Entretanto, se a quantidade de despolarização no primeiro trecho excitável da membrana no neurônio aferente (p. ex., no primeiro nó de Ranvier) for grande o suficiente para levar a membrana ao limiar, os potenciais de ação são iniciados, os quais se propagam ao longo do neurônio aferente (ver Figura 7.2).

Desde que o potencial receptor mantenha o neurônio aferente despolarizado em um nível igual ou acima do limiar, os potenciais de ação continuam a disparar e se propagar ao longo do neurônio aferente. Além disso, um aumento na magnitude do potencial graduado resulta em aumento na frequência de potenciais de ação no neurônio aferente (até o limite imposto pelo período refratário do neurônio) e um aumento na liberação de neurotransmissor no terminal central do axônio do neurônio aferente (ver Figura 7.2). Embora a magnitude do potencial receptor determine a *frequência* dos potenciais de ação, ela não determina a *amplitude* destes potenciais de ação. Os fatores que controlam a magnitude do potencial receptor incluem a força do estímulo, a taxa de mudança da força do estímulo, a soma temporal de sucessivos potenciais do receptor (ver Figura 6.31) e um processo chamado adaptação.

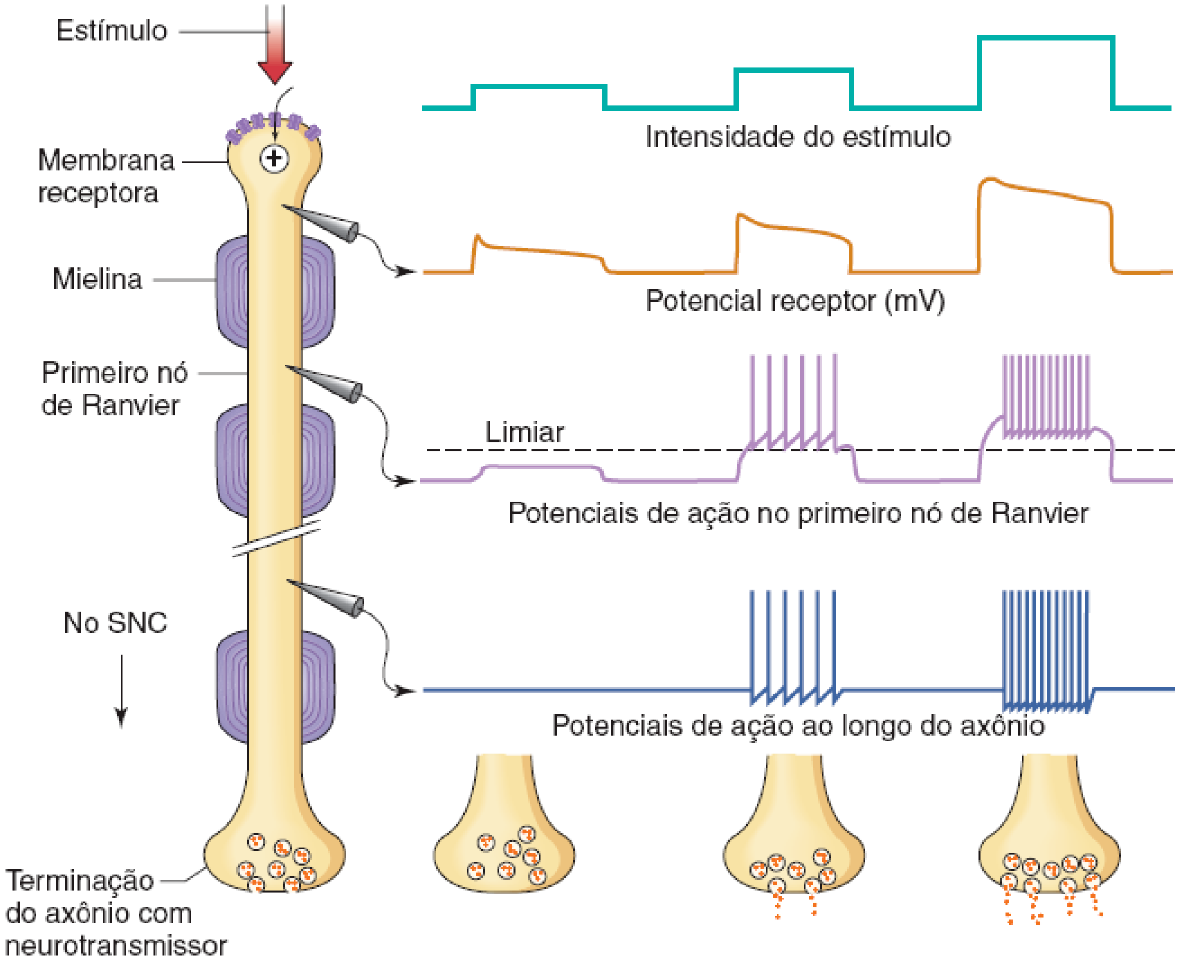


Figura 7.2 Estimulação de um neurônio aferente com uma terminação receptora. Os eletrodos medem potenciais graduados e potenciais de ação em vários pontos em resposta a diferentes intensidades de estímulos. Os potenciais de ação surgem no primeiro nó de Ranvier em resposta a um estímulo supralimiar e a frequência dos potenciais de ação e liberação do neurotransmissor aumenta à medida que o estímulo e o potencial receptor aumentam.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esta via aferente seria afetada ao expor este neurônio inteiro a um fármaco que bloqueia os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem? (Lembre-se das Seções B e C no Capítulo 6, quais íons estão envolvidos em diferentes aspectos da sinalização neuronal.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Adaptação consiste em redução na sensibilidade do receptor, que resulta em redução na frequência dos potenciais de ação em um neurônio aferente apesar da persistência de um estímulo. Os graus de adaptação variam muito entre diferentes tipos de receptores sensoriais (**Figura 7.3**). Os **receptores de adaptação lenta** mantêm um potencial receptor persistente ou com decaimento lento durante um estímulo constante, iniciando os potenciais de ação em neurônios aferentes enquanto durar o estímulo. Esses receptores são comuns em sistemas que sentem parâmetros que precisam ser monitorados de forma constante, como os receptores das articulações e músculos que participam na manutenção das posturas estáveis. Por outro lado, os **receptores de adaptação rápida** geram um potencial de receptor e potenciais de ação no início de um estímulo, mas, muito rapidamente, param de responder. A adaptação pode ser tão rápida que apenas um único potencial de ação é gerado. Alguns receptores de adaptação rápida iniciam os potenciais de ação apenas no início de um estímulo – o assim chamado "em resposta" – enquanto outros respondem com uma salva no início do estímulo e novamente após sua remoção – as chamadas "respostas liga-desliga". Os receptores de adaptação rápida são importantes para monitorar os estímulos sensoriais que se movem ou mudam rapidamente (como os receptores na pele que sentem vibração) e os que persistem, mas que não precisam ser monitorados de perto (como os receptores que detectam a pressão de uma cadeira quando você senta pela primeira vez).

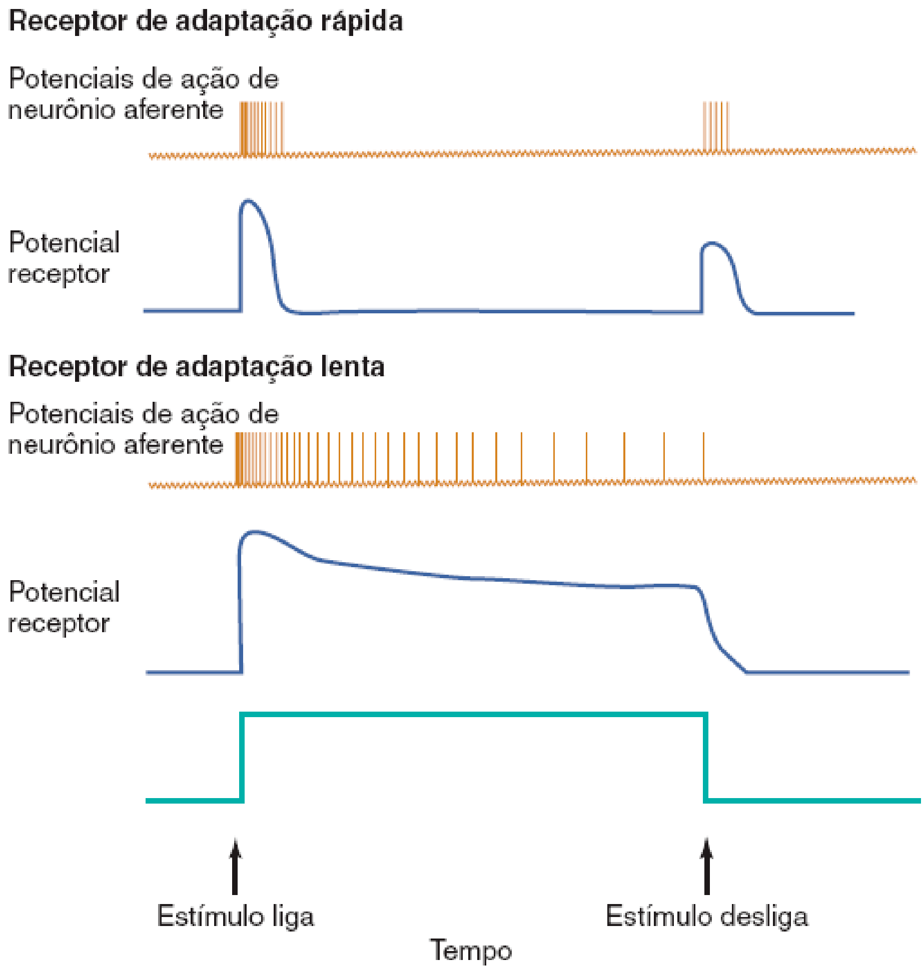


Figura 7.3 Respostas dos receptores de adaptação lenta e rápida a um estímulo prolongado e constante. Os receptores de adaptação rápida respondem apenas brevemente antes de se adaptar a um estímulo constante, enquanto os receptores de adaptação lenta têm potenciais receptores e potenciais de ação neuronais aferentes persistentes. O receptor de adaptação rápida mostrado tem uma "resposta desliga" ao final do estímulo, que nem sempre é o caso.

7.2 Codificação sensorial primária

A **codificação** é a conversão de energia do estímulo a um sinal que transmite a informação sensorial relevante para o sistema nervoso central. As características importantes de um estímulo incluem o tipo de entrada que ele representa, sua intensidade e a localização do corpo que ele afeta. A codificação se inicia nos neurônios receptores no sistema nervoso periférico.

Um único neurônio aferente com todas as suas terminações receptoras compõe uma **unidade sensorial**. Em alguns poucos casos, o neurônio aferente tem um único receptor, mas em geral a extremidade periférica de um neurônio aferente se divide em muitas ramificações finas, cada uma terminando com um receptor.

A área do corpo que leva a atividade em um determinado neurônio aferente quando estimulada é chamada de **campo receptivo** para esse neurônio (Figura 7.4). Os campos receptivos dos neurônios aferentes vizinhos em geral se sobrepõem de modo que a estimulação de um único ponto ativa várias unidades sensoriais. Assim, quase nunca ocorre a ativação de uma única unidade sensorial. Como veremos, o grau de sobreposição varia em diferentes partes do corpo.

Tipo de estímulo

Outro termo para o tipo de estímulo (calor, frio, som ou pressão, por exemplo) é a **modalidade** de estímulo. As modalidades podem ser divididas em submodalidades. O frio e o quente são submodalidades de temperatura, enquanto salgado, doce, amargo e azedo são submodalidades de paladar. O tipo de receptor sensorial que é ativado por um estímulo é o principal fator na codificação da modalidade de estímulo.

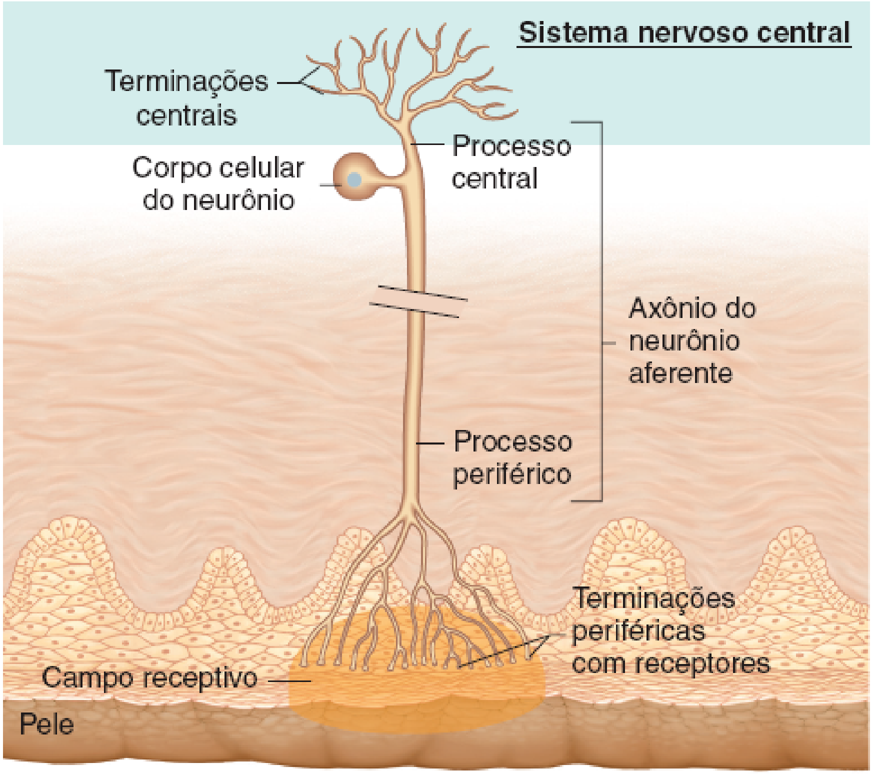


Figura 7.4 Uma unidade sensorial incluindo a localização dos receptores sensoriais, os processos que alcançam periférica e centralmente a partir do corpo celular e as terminações no SNC. Também mostra o campo receptivo deste neurônio. Os corpos celulares do neurônio aferente estão localizados nos gânglios da raiz dorsal da medula espinal para as entradas sensoriais a partir do corpo e os gânglios do nervo craniano para entradas sensoriais a partir da cabeça.

Como mencionado anteriormente, um dado tipo de receptor é especialmente sensível a uma modalidade – o estímulo adequado – por conta dos mecanismos de transdução do sinal e canais iônicos incorporados na membrana plasmática do receptor. Por exemplo, os receptores para visão têm moléculas de pigmentos cujos formatos são transformados pela luz, o que, por sua vez, altera a atividade dos canais iônicos da membrana e gera um potencial receptor. Por outro lado, os receptores na pele não têm moléculas de pigmentos sensíveis a luz, então não podem responder à luz.

Todos os receptores de um único neurônio aferente são preferencialmente sensíveis ao mesmo tipo de estímulo, por exemplo, eles são todos sensíveis ao frio ou todos à pressão. As unidades sensoriais adjacentes, entretanto, podem ser sensíveis a diferentes tipos de estímulos. Como os campos receptivos para diferentes modalidades se sobrepõem, um único estímulo, como um cubo de gelo na pele, pode simultaneamente dar origem a sensações de tato e temperatura.

Intensidade do estímulo

Como distinguimos um estímulo forte de um fraco quando a informação sobre ambos estímulos é transmitida por potenciais de ação que têm todos uma mesma amplitude? A frequência dos potenciais de ação em um único neurônio aferente é uma resposta, pois força aumentada do estímulo significa um potencial receptor maior e isso, por sua vez, leva a potenciais de ação mais frequentes (revise a Figura 7.2).

À medida que a força de um estímulo local aumenta, os receptores nas ramificações adjacentes de um neurônio aferente são ativados, resultando em somatório de suas correntes locais. A **Figura 7.5** mostra um experimento no qual a intensidade aumentada do estímulo para os receptores de uma unidade sensorial é refletida em aumento da frequência de potencial de ação em seu neurônio aferente.

Além de aumentar a frequência de disparo em um único neurônio aferente, estímulos mais fortes afetam uma área maior e ativam receptores semelhantes nas extremidades de *outros* neurônios aferentes. Por exemplo, quando você toca uma superfície levemente com um dedo, a área da pele em contato com a superfície é pequena e apenas os receptores naquela área da pele são estimulados. Pressionar firmemente aumenta a área da pele estimulada. Esta "chamada" de receptores nos neurônios aferentes adicionais é conhecida como **recrutamento**.

Localização do estímulo

Uma terceira característica da codificação é a localização do estímulo, em outras palavras, onde o estímulo está sendo aplicado. Deve-se observar que na visão, na audição e no olfato, a localização do estímulo é interpretada como partindo do local onde o estímulo se originou e não do local onde o estímulo foi realmente aplicado. Por exemplo, interpretamos a imagem e o som de um

cachorro latindo como vindo do cachorro no quintal em vez de partir de uma região específica de nossos olhos e ouvidos. Vamos estudar mais sobre este assunto adiante; aqui lidamos com os sentidos nos quais o estímulo está situado em um local no corpo.

A localização do estímulo é codificada pelo local de um receptor estimulado, assim como pelo fato de que os potenciais de ação oriundos de cada receptor se deslocam por vias singulares para uma região específica do SNC associada apenas com essa modalidade específica e localização no corpo. Estas vias anatômicas diferentes são às vezes chamadas de **linhas marcadas**. A precisão ou **acuidade** com a qual conseguimos localizar e discernir um estímulo de um adjacente depende da intensidade de convergência do aporte neuronal (ver Figura 6.25) nas vias ascendentes específicas. Quanto maior a convergência, menor a acuidade. Outros fatores que afetam a acuidade são o tamanho do campo receptivo coberto por uma única unidade sensorial (**Figura 7.6A**), a densidade das unidades sensoriais e a quantidade de sobreposição nos campos receptivos próximos. Por exemplo, é fácil discriminar entre dois estímulos adjacentes (discriminação de dois pontos) aplicados na pele dos lábios, em que as unidades sensoriais são pequenas e numerosas, porém é mais difícil fazer isto no dorso, em que as relativamente poucas unidades sensoriais são grandes e muito espaçadas (**Figura 7.6B**). A localização das sensações provenientes de órgãos internos é menos precisa que as oriundas da pele porque existem menos neurônios aferentes nos órgãos internos e cada um tem um campo receptivo maior.

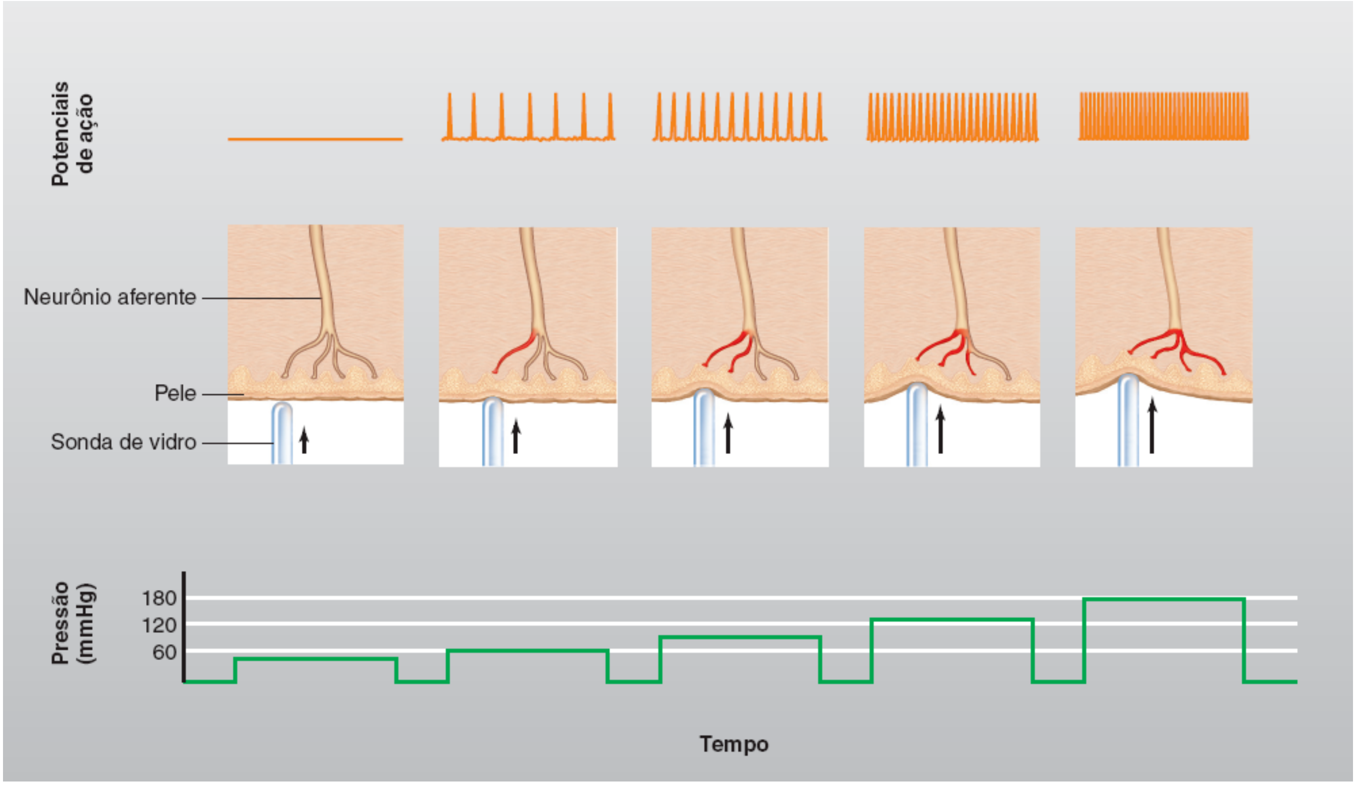


Figura 7.5 Potenciais de ação em uma fibra aferente, proveniente dos receptores de pressão de adaptação lenta de uma unidade sensorial única, aumentam em frequência à medida que mais ramificações do neurônio aferente são estimuladas por pressões de magnitude crescente.

Está claro por que um estímulo para um neurônio que tem um pequeno campo receptivo pode ser localizado de forma mais precisa do que um estímulo para um neurônio com um grande campo receptivo (ver Figura 7.6). Entretanto, também existem mecanismos mais sutis que permitem que localizemos estímulos diferentes dentro do campo receptivo de um único neurônio. Em alguns casos, a sobreposição dos campos receptivos ajuda na localização do estímulo, mesmo que, intuitivamente, a sobreposição pareça deixar a imagem “turva”. Nos parágrafos a seguir, vamos examinar como isto funciona.

Importância da sobreposição do campo receptivo. Um neurônio aferente responde mais vigorosamente a estímulos aplicados no centro do seu campo receptivo porque a densidade do receptor – ou seja, o número de suas terminações receptoras em uma área – é maior ali. A resposta diminui à medida que o estímulo é afastado para a periferia do campo receptivo. Assim, um estímulo ativa mais receptores e gera mais potenciais de ação no seu neurônio aferente associado se isto ocorrer no centro do campo receptivo (ponto A na **Figura 7.7**). A frequência de disparos do neurônio aferente, entretanto, também está relacionada à força do estímulo. Assim, uma alta frequência de impulso na única fibra nervosa aferente da Figura 7.7 poderia significar que um estímulo moderadamente intenso foi aplicado no centro do ponto A ou que um estímulo mais forte foi aplicado próximo da periferia no ponto B. Portanto, nem a intensidade nem a localização do estímulo podem ser detectados com precisão por um único neurônio aferente.

Todavia, como as terminações receptoras de diferentes neurônios aferentes se sobrepõem, um estímulo deflagrará atividade em mais de uma unidade sensorial. Na **Figura 7.8**, os neurônios A e C, estimulados próximo das margens de seus campos

receptivos, onde a densidade de receptores é menor, disparam potenciais de ação com menor frequência do que o neurônio B, estimulado no centro do seu campo receptivo. Uma elevada frequência de potenciais de ação no neurônio B que ocorre simultaneamente com frequências menores em A e C fornece ao cérebro uma localização mais precisa do estímulo próximo do centro do campo receptivo do neurônio B. Uma vez que se conheça a localização, o cérebro pode interpretar a frequência de disparo do neurônio B para determinar a intensidade do estímulo.

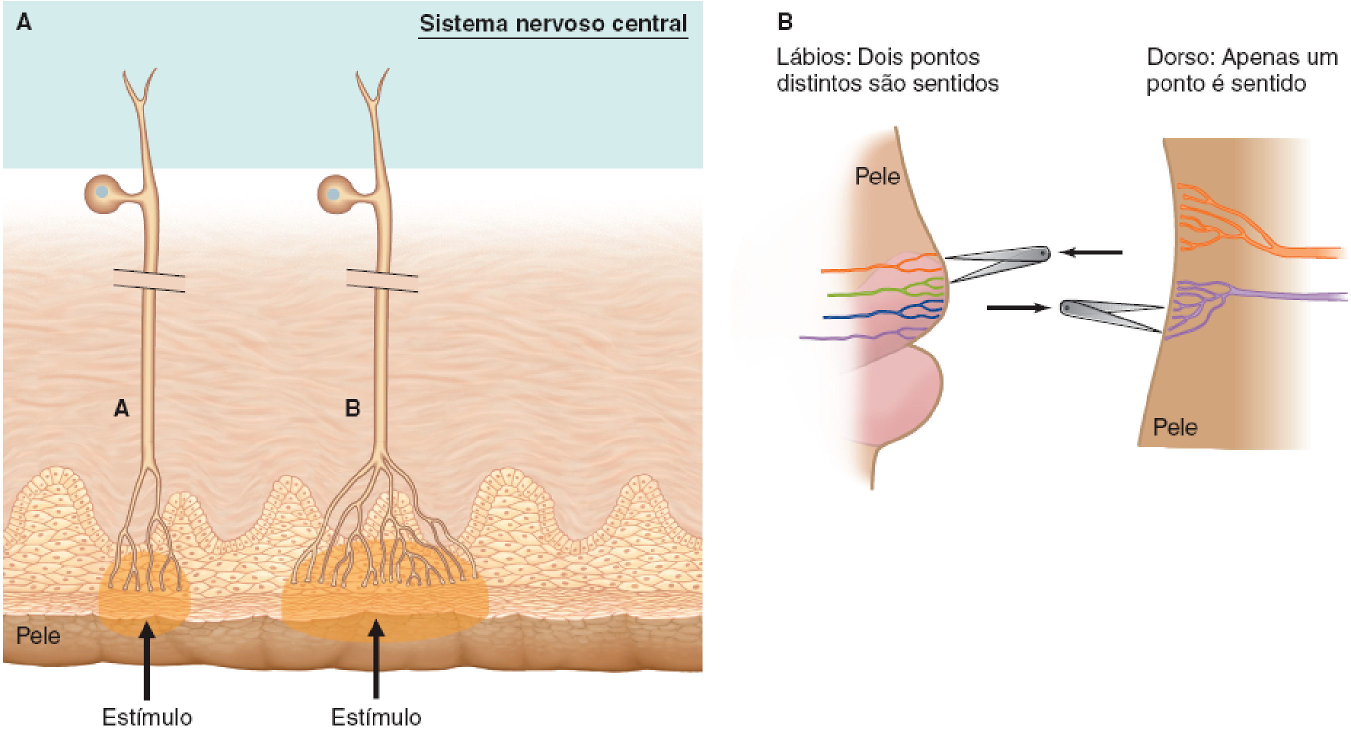


Figura 7.6 A influência do tamanho da unidade sensorial e densidade na acuidade. **A.** A informação a partir do neurônio A indica a localização do estímulo mais precisamente do que a partir do neurônio B porque o campo receptivo de B é menor. **B.** A discriminação de dois pontos é mais precisa nos lábios do que no dorso, graças às numerosas unidades sensoriais dos lábios com pequenos campos receptivos.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Consultando a parte (B) da figura, faça uma previsão sobre o tamanho relativo da região do cérebro dedicada ao processamento das sensações do lábio em comparação com a região do cérebro que processa as sensações da pele do seu dorso.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

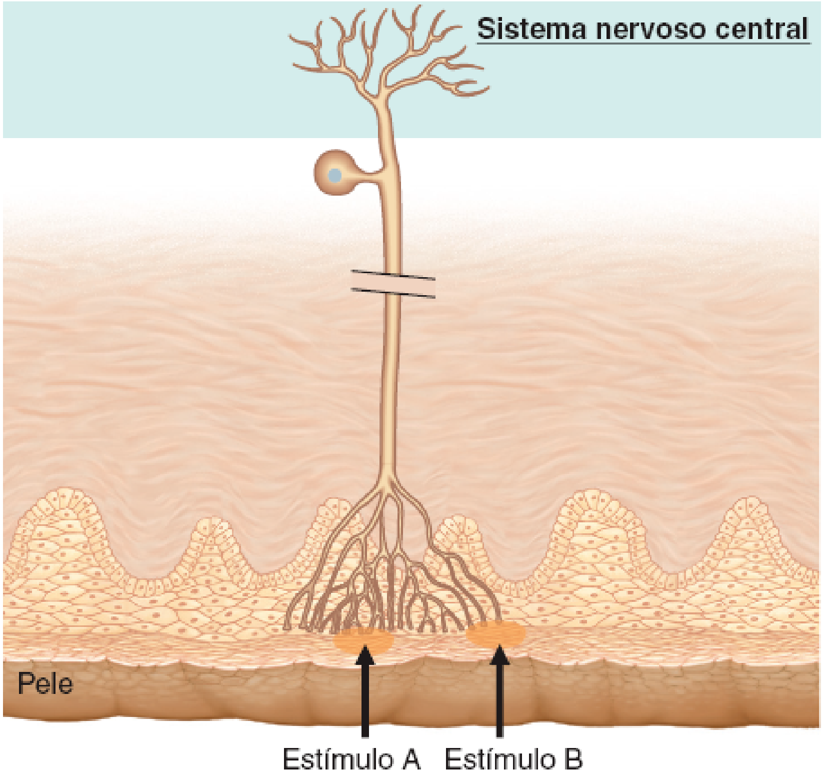


Figura 7.7 Dois pontos de estímulo, A e B, no campo receptivo de um único neurônio aferente. A densidade dos terminais receptores ao redor da área A é maior que ao redor de B, então a frequência dos potenciais de ação em resposta a um estímulo na área A será maior do que a resposta a um estímulo semelhante em B.

Inibição lateral. O fenômeno de **inibição lateral** é outro mecanismo importante que permite a localização de estímulo por alguns sistemas sensoriais. Na inibição lateral, a informação dos neurônios aferentes cujos receptores estão na margem de um estímulo é fortemente inibida se comparada com a informação a partir do centro do estímulo. A **Figura 7.9** mostra um arranjo neuronal que efetua a inibição lateral. O neurônio aferente no centro (B) tem uma frequência de disparos inicial maior do que os neurônios em qualquer dos lados (A e C). O número de potenciais de ação transmitidos nas vias laterais é reduzido ainda mais por entradas inibitórias a partir de interneurônios inibitórios estimulados pelo neurônio central. Embora os neurônios aferentes laterais (A e C) também exerçam inibição na via central, sua menor frequência de disparos inicial tem um efeito inibitório menor sobre a via central. Assim, a inibição lateral acentua o *contraste* entre o centro e a periferia de uma região estimulada, aumentando, dessa forma, a capacidade do cérebro em localizar a entrada sensorial.

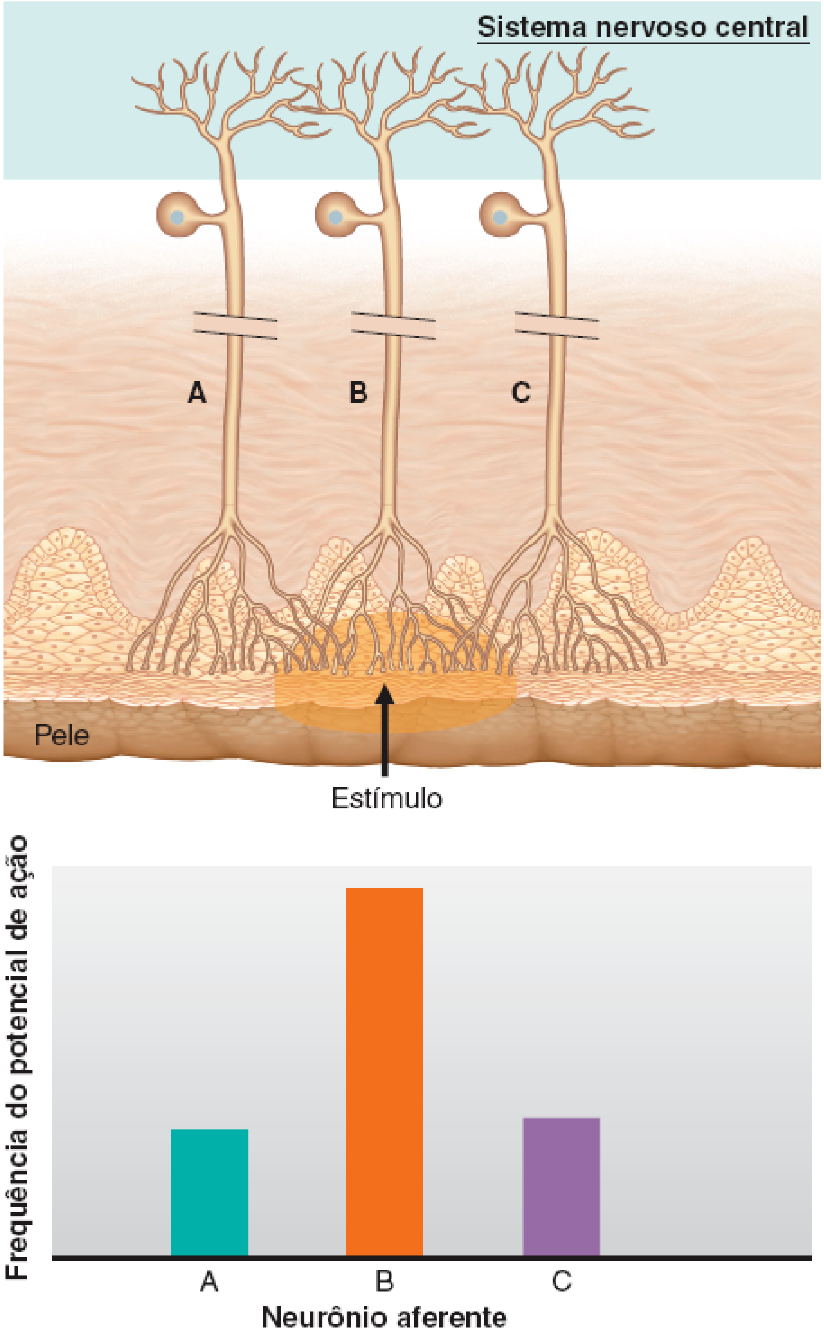


Figura 7.8 Um ponto de estímulo cai dentro dos campos receptivos sobrepostos de três neurônios aferentes. Note a diferença na resposta do receptor (ou seja, a frequência do potencial de ação nos três neurônios) devido à diferença na distribuição dos receptores sob estímulo (menos terminações receptoras para A e C do que para B).

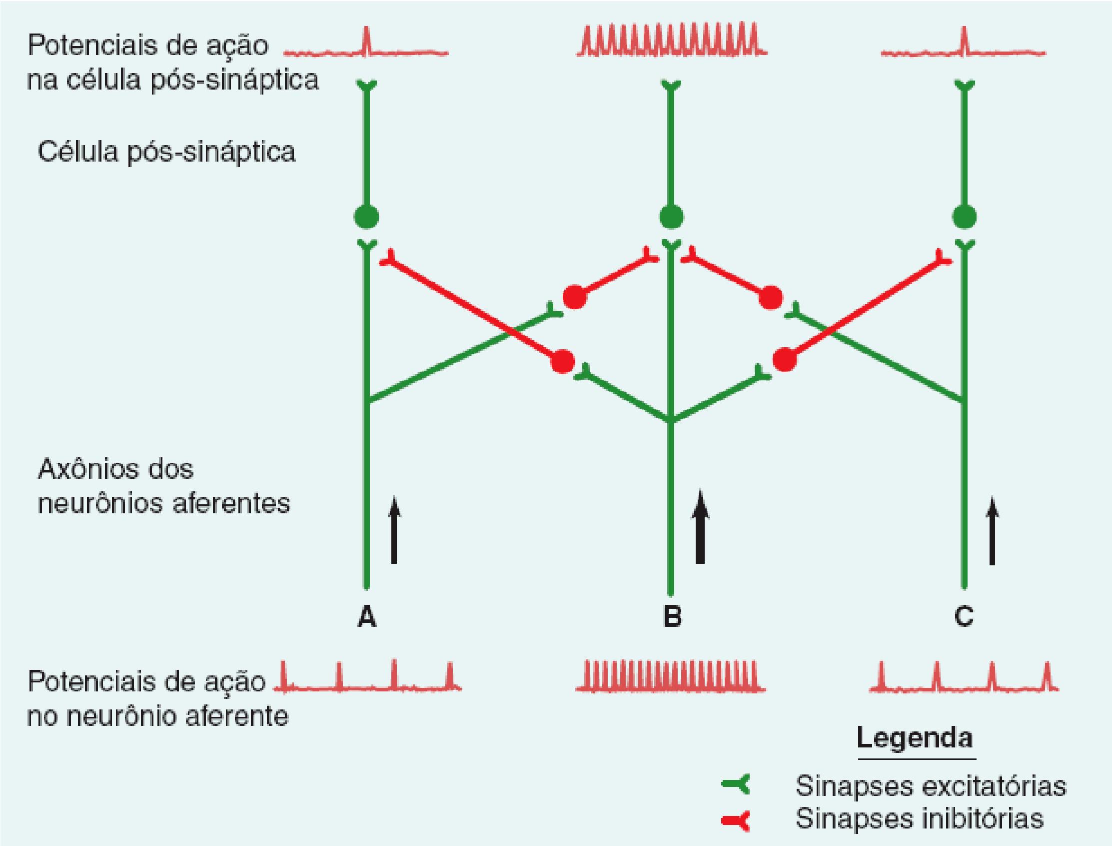


Figura 7.9 Vias aferentes mostrando inibição lateral. Três unidades sensoriais têm campos receptivos superpostos. Como a fibra central B no início da via (parte inferior da figura) está disparando na maior frequência, ela inibe os neurônios laterais em maior grau (vias interneurônios inibitórios) do que os neurônios laterais inibem a via central.

A inibição lateral pode ser demonstrada ao pressionar a ponta de um lápis contra o dedo da mão. Com os olhos fechados a pessoa consegue localizar a ponta do lápis com precisão, mesmo se a região ao redor também for comprimida, ativando mecanorreceptores dentro dessa região (**Figura 7.10**). A localização exata é possível porque a inibição lateral remove a informação das regiões periféricas.

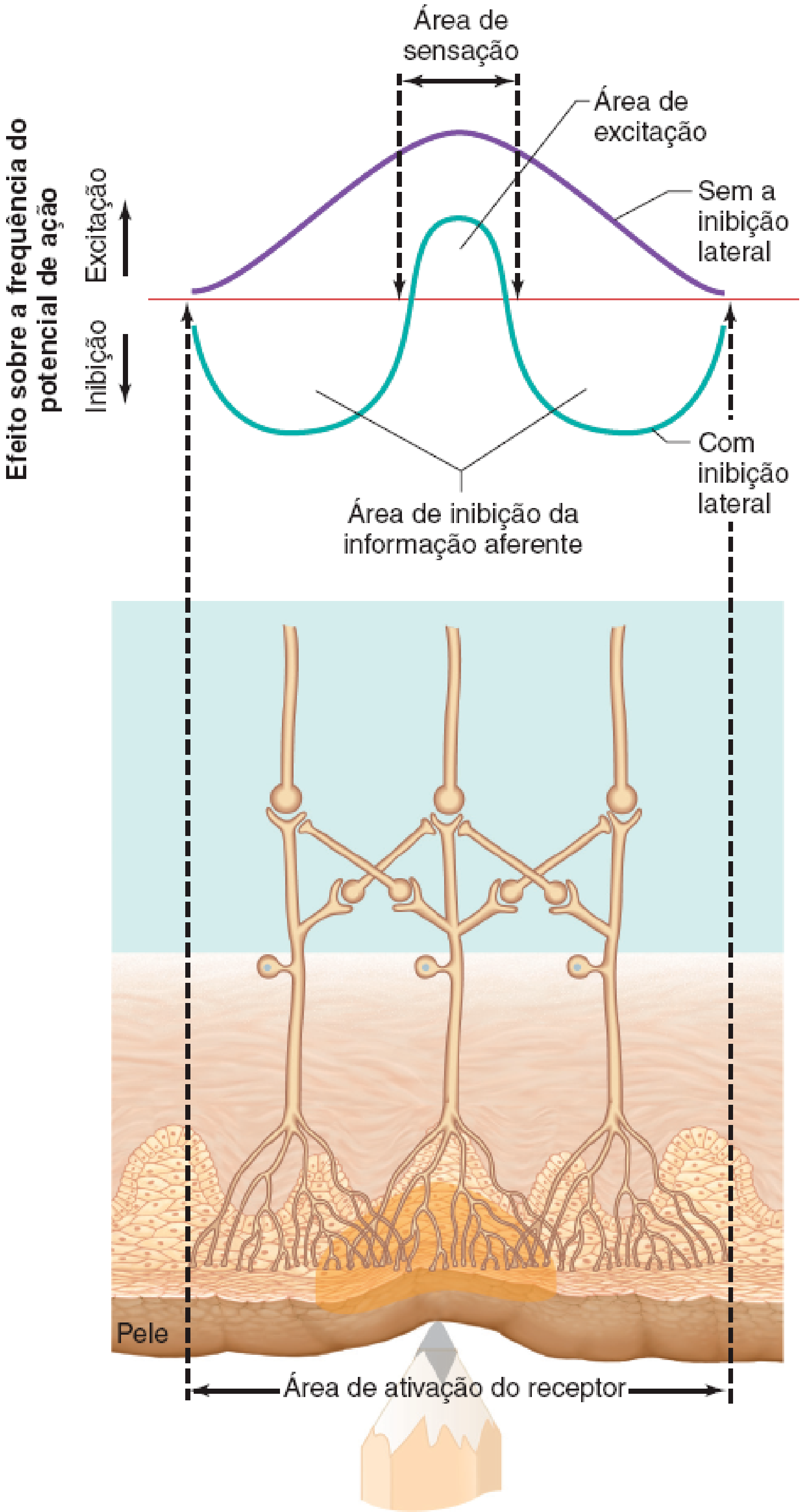


Figura 7.10 Uma ponta do lápis pressionada contra a pele ativa os receptores sob a ponta do lápis e no tecido adjacente. A unidade sensorial sob a ponta inibe as unidades adicionais estimuladas na margem da área estimulada. A inibição lateral produz uma área central da excitação circundada por uma área na qual a informação aferente é inibida. A sensação está localizada em uma região mais restrita do que na qual todas as três unidades são de fato estimuladas.

A inibição lateral é usada ao máximo nas vias que fornecem a localização mais exata. Por exemplo, a inibição lateral na retina dos olhos cria acuidade visual incrivelmente nítida e os movimentos dos pelos da pele também são bem localizados graças à inibição lateral entre vias paralelas ascendentes para o cérebro. Por outro lado, as vias neuronais que transportam as informações sobre temperatura e dor não têm inibição lateral significativa, então a localização destes estímulos é relativamente ruim.

Controle central da informação aferente

Todos os sinais sensoriais estão sujeitos a substancial modificação nas várias sinapses ao longo das vias sensoriais antes que elas alcancem níveis mais altos do sistema nervoso central. A inibição a partir de colaterais de outros neurônios ascendentes (p. ex., inibição lateral) reduz ou até elimina grande parte da informação que chega, assim como o fazem vias inibitórias que descendem a partir de centros superiores no cérebro. A formação reticular e o córtex cerebral (ver Capítulo 6), em particular, controlam o aporte de informação aferente por meio de vias descendentes. Os controles inibitórios podem ser exercidos diretamente pelas sinapses nas terminações axônicas dos neurônios aferentes primários (um exemplo de inibição pré-sináptica) ou indiretamente via interneurônios que afetam outros neurônios nas vias sensoriais (**Figura 7.11**).

Em alguns casos, por exemplo, nas vias da dor, o aporte aferente é continuamente inibido em algum grau. Este fenômeno fornece a flexibilidade de remover a inibição, de modo a permitir um grau maior de transmissão de sinal, ou de aumentar a inibição, de modo a bloquear o sinal de forma mais completa.

Portanto, a informação sensorial que alcança o cérebro é modificada de forma significativa a partir do sinal básico originalmente convertido em potenciais de ação nos receptores sensoriais. As vias neuronais nas quais ocorrem estas modificações são descritas a seguir.

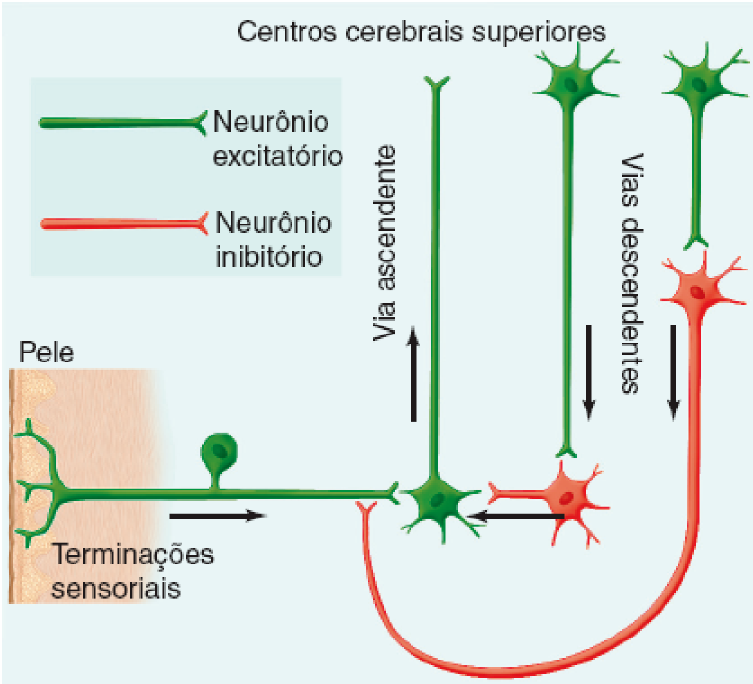


Figura 7.11 Vias descendentes influenciam informações sensoriais ao inibir diretamente as terminações centrais do neurônio aferente (um exemplo de inibição pré-sináptica) ou por intermédio de um interneurônio que afeta a via ascendente por sinapses inibitórias. As setas indicam o sentido da transmissão do potencial de ação.

7.3 Vias neurais ascendentes nos sistemas sensoriais

As **vias sensoriais** aferentes são geralmente formadas por cadeias de três ou mais neurônios conectados por sinapses. Estas cadeias de neurônios constituem feixes de vias paralelas carreando informações para o SNC. Algumas vias terminam em partes do córtex cerebral responsáveis pelo reconhecimento consciente da informação aferente; outras carreiam informações não percebidas conscientemente. As vias sensoriais também são chamadas de **vias ascendentes** porque se projetam para o cérebro.

Os prolongamentos centrais dos neurônios aferentes penetram no cérebro ou medula espinal e fazem sinapse com interneurônios nesses locais. Os prolongamentos centrais podem divergir e terminar em vários ou muitos interneurônios (**Figura 7.12A**) ou convergir de modo que os prolongamentos de muitos neurônios aferentes terminem em um único interneurônio (**Figura 7.12B**). Os interneurônios com os quais os neurônios aferentes fazem sinapse são chamados de neurônios de segunda ordem e estes, por sua vez, fazem sinapse com neurônios de terceira ordem e assim em diante, até que a informação (potenciais de ação codificados) alcance o córtex cerebral.

A maioria das vias sensoriais conduz informações sobre um único tipo de informação sensorial. Por exemplo, uma via conduz informações apenas dos mecanorreceptores, enquanto outra é influenciada pelas informações apenas dos termorreceptores. Isto permite que o cérebro consiga distinguir os diferentes tipos de informações mesmo se todas forem transmitidas por essencialmente o mesmo sinal, o potencial de ação. As vias ascendentes na medula espinal e cérebro que carregam informações sobre tipos únicos de estímulos são conhecidas como **vias ascendentes específicas**. As vias ascendentes específicas passam para o tronco encefálico e tálamo e os neurônios finais nas vias vão desta área para áreas sensoriais específicas no córtex cerebral (**Figura 7.13**). (As vias olfatórias não enviam vias para o tálamo, ao contrário, enviam algumas ramificações diretamente para o córtex olfatório e outras para o sistema límbico.) Em sua maior parte, as vias específicas cruzam para o lado do SNC que está

oposto à localização de seus receptores sensoriais. Assim, a informação a partir de receptores no lado direito do corpo é transmitida para o hemisfério cerebral esquerdo e vice-versa.

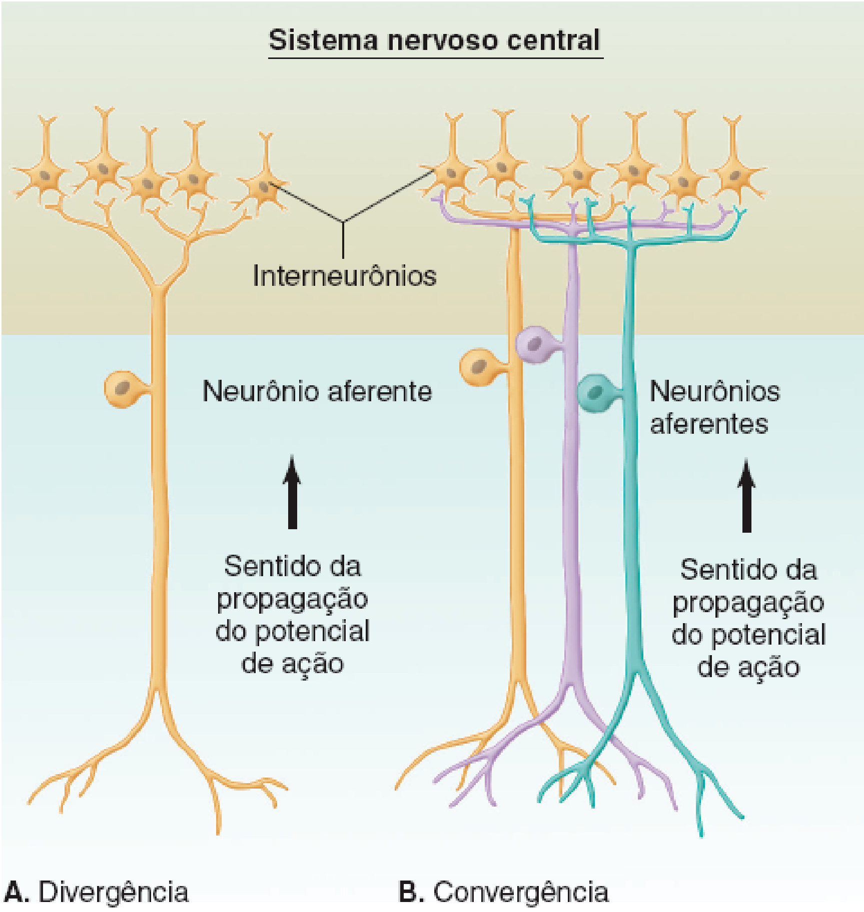


Figura 7.12 **A.** Divergência de um neurônio aferente para muitos interneurônios. **B.** Convergência do aporte de vários neurônios aferentes para interneurônios simples.

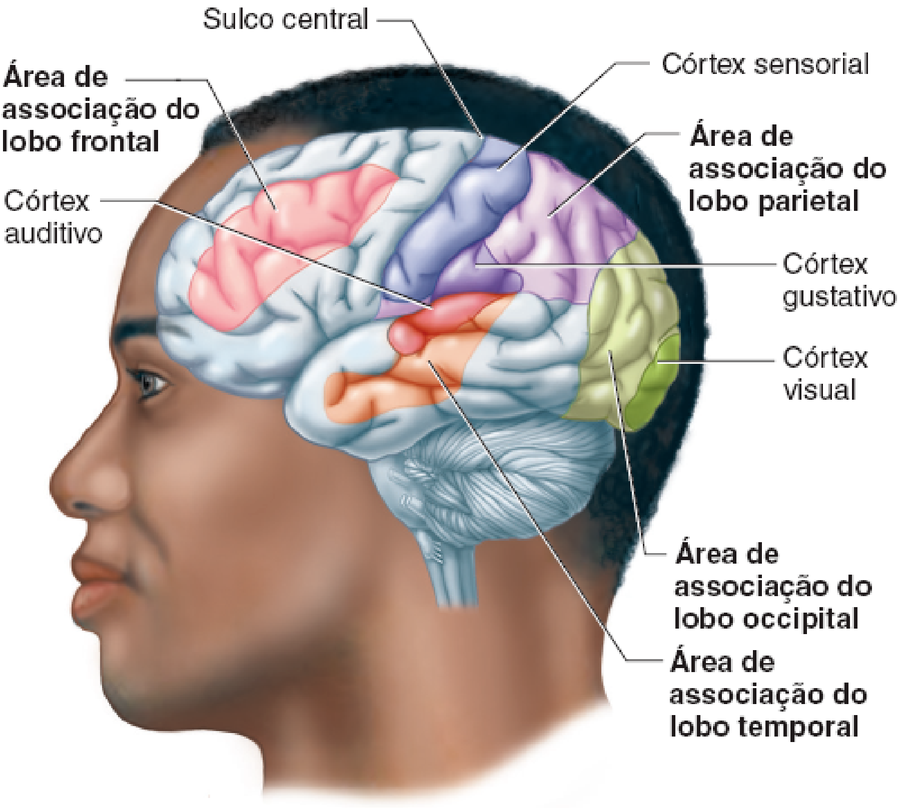


Figura 7.13 Áreas sensoriais primárias e áreas de associação do córtex. O córtex olfatório está na direção da superfície inferior dos lobos frontais (não visível nesta imagem). As áreas de associação não são parte das vias sensoriais, mas têm funções relacionadas descritas brevemente.

As vias ascendentes específicas que transmitem informações a partir de receptores somáticos se projetam para o córtex somatossensorial. Os **receptores somáticos** são aqueles que veiculam informações sobre pele, músculo esquelético, ossos, tendões e articulações. O **córtex somatossensorial** é uma faixa do córtex no lobo parietal do cérebro logo posterior ao sulco central, que separa os lobos parietal e frontal (ver Figura 7.13). As vias ascendentes específicas a partir dos olhos se conectam a uma área cortical primária receptora diferente, o **córtex visual**, que está no lobo occipital. As vias ascendentes específicas partindo dos ouvidos vão para o **córtex auditivo**, que está no lobo temporal. As vias ascendentes específicas dos botões gustativos passam para o **córtex gustativo** adjacente à região do córtex somatossensorial onde as informações da face (rosto) são processadas. As vias que servem à olfação projetam-se para partes do sistema límbico e para o **córtex olfatório**, que está localizado na superfície inferior dos lobos frontal e temporal. Finalmente, o processamento de informação aferente não termina nas áreas receptivas da região cortical primária, mas continua, a partir destas áreas, para áreas de associação no córtex cerebral onde ocorre a integração complexa.

Ao contrário das vias ascendentes específicas, os neurônios nas **vias ascendentes inespecíficas** são ativados por unidades sensoriais de vários tipos diferentes e, portanto, pela informação geral do sinal (**Figura 7.14**). Em outras palavras, eles indicam que *algo* está acontecendo, sem especificar o que ou onde. Um dado neurônio ascendente em uma via ascendente inespecífica pode responder, por exemplo, ao aporte de vários neurônios aferentes, cada um ativado por um estímulo diferente, como manter a pressão, o aquecimento e o resfriamento da pele. Tais neurônios da via são chamados de **neurônios polimodais**. As vias ascendentes inespecíficas, assim como as colaterais a partir de vias ascendentes específicas, terminam na formação reticular do tronco encefálico e em regiões do tálamo e do córtex cerebral que não são muito discriminativas, mas são importantes para o controle do alerta e excitação.

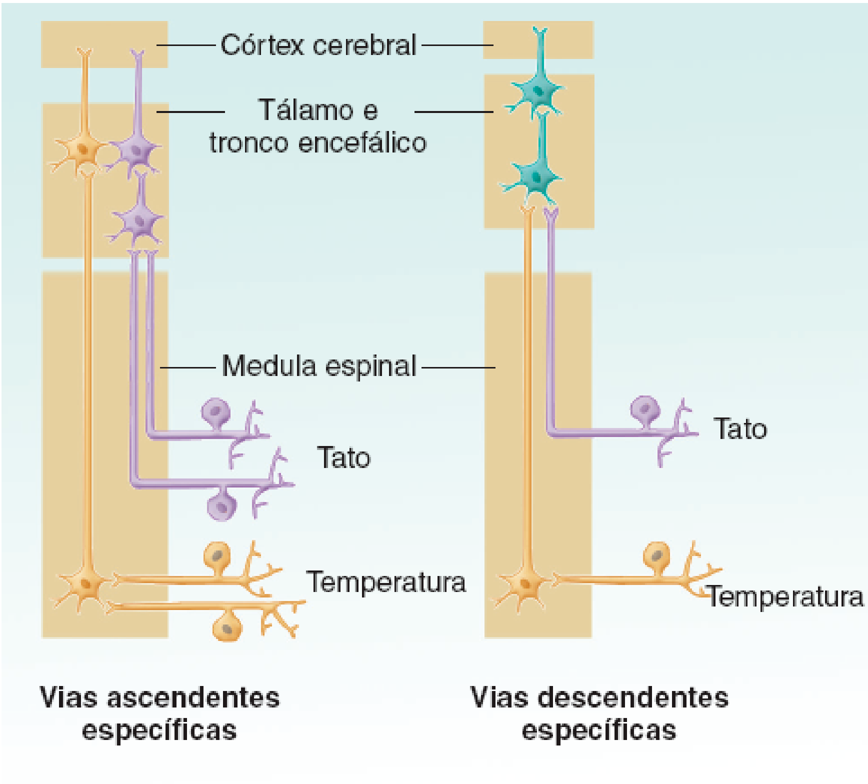


Figura 7.14 Representação diagramática de duas vias sensoriais ascendentes específicas e uma via sensorial ascendente inespecífica.

7.4 Córtex de associação e processamento da percepção

As **áreas de associação cortical** apresentadas na Figura 7.13 ficam fora das áreas sensorial ou motora corticais primárias, mas estão adjacentes a estas. As áreas de associação cortical não são consideradas parte das vias sensoriais, mas têm algumas funções na análise progressivamente mais complexa das informações aferentes.

Embora os neurônios nos estágios iniciais das vias sensoriais sejam necessários para percepção, a informação das áreas corticais sensoriais primárias sofre um processamento adicional após ser retransmitida para a área de associação cortical. A região de associação do córtex mais próxima da área cortical sensorial primária processa a informação em formas muito simples e serve para funções básicas relacionadas à parte sensorial. As regiões mais distantes das áreas sensoriais primárias processam a informação de formas mais complicadas. Elas incluem, por exemplo, maiores contribuições a partir de áreas do cérebro que servem para despertar, atenção, memória e linguagem. Alguns dos neurônios nestas últimas regiões também integram a entrada envolvendo dois ou mais tipos de estímulos sensoriais. Assim, um neurônio da área de associação que recebe entrada tanto do córtex visual como da região do “pescoço” do córtex somatossensorial pode integrar informação visual com informação sensorial

sobre a posição da cabeça. Desta forma, por exemplo, um observador compreende que uma árvore está na vertical mesmo se a cabeça dele estiver inclinada.

Os axônios que partem de neurônios dos lobos parietal e temporal vão para áreas de associação nos lobos frontal e outras partes do sistema límbico. Através destas conexões, a informação sensorial pode ser caracterizada com significância emocional e motivacional.

Fatores que afetam a percepção

Confiamos muito nos nossos processos de percepção sensorial apesar das inevitáveis modificações que sabemos que o sistema nervoso faz. Vários fatores são conhecidos por afetar nossas percepções do mundo real:

- Os mecanismos receptores sensoriais (p. ex., adaptação) e o processamento da informação ao longo de vias aferentes podem influenciar a informação aferente
- Fatores como emoções, personalidade e experiência podem influenciar as percepções de modo que duas pessoas podem ser expostas aos mesmos estímulos e ainda assim percebê-los de modo diferente
- Nem toda informação que chega ao SNC dá origem a uma sensação consciente. Na verdade, isso é bom, porque muitos sinais indesejáveis são gerados pela extrema sensibilidade de nossos receptores sensoriais. Por exemplo, as células sensoriais da orelha conseguem detectar vibrações de amplitude menor do que as causadas pelo sangue fluindo pelos vasos sanguíneos da orelha e conseguem até detectar moléculas em movimento aleatório se chocando contra a membrana timpânica. É possível detectar um único potencial de ação gerado por determinado tipo de mecanorreceptor. Embora estes receptores consigam dar origem a sensações, uma grande parte de sua informação é cancelada pelo receptor ou por mecanismos centrais que serão discutidos posteriormente. Em outras vias aferentes, a informação não é cancelada – ela simplesmente não alimenta as partes do cérebro que dão origem a uma percepção consciente. Por exemplo, os receptores de estiramento nas paredes de alguns dos maiores vasos sanguíneos monitoram a pressão arterial como parte da regulação reflexa desta pressão, mas em geral as pessoas não têm uma percepção consciente da pressão arterial
- Não temos receptores adequados para muitos tipos de estímulos potenciais. Por exemplo, não podemos detectar diretamente radiação ionizante nem ondas de rádio
- As redes neurais danificadas podem gerar percepções incorretas, como no fenômeno conhecido como ***membro fantasma***, no qual um membro perdido por acidente ou amputação é sentido como se ainda estivesse no lugar. O membro ausente é percebido como sendo o local de formigamento, tato, pressão, calor, coceira, umidade, dor e até fadiga. Parece que as redes neurais sensoriais no SNC que são normalmente acionadas pela ativação do receptor são, em vez disso, ativadas independentemente do aporte periférico. As redes neurais ativadas continuam a gerar as sensações habituais, que o cérebro percebe como surgindo dos receptores ausentes
- Alguns fármacos alteram as percepções. Na verdade, os exemplos mais dramáticos da clara diferença entre o mundo real e nosso mundo percebido podem ser encontrados nas alucinações induzidas por fármacos
- Vários tipos de doenças mentais podem alterar as percepções do mundo, como as alucinações auditivas que podem ocorrer na ***esquizofrenia*** (discutida em detalhes no Capítulo 8).

Quadro 7.1	Resumo dos princípios gerais do processamento dos estímulos sensoriais.
Característica do estímulo	**Processamento do estímulo**
Modalidade	A estrutura dos tipos específicos de receptor sensorial permite que eles detectem melhor algumas modalidades e submodalidades. As classes gerais de tipos de receptor incluem mecanorreceptores, termorreceptores, fotorreceptores e quimiorreceptores. O tipo de estímulo que ativa especificamente um dado receptor é chamado de estímulo adequado para o receptor. As informações nas vias sensoriais são organizadas de tal forma que o processamento cortical inicial de várias modalidades ocorre em diferentes partes do cérebro.
Duração	A detecção da duração do estímulo ocorre em duas formas gerais, determinadas por uma propriedade do receptor chamada adaptação. Alguns receptores sensoriais respondem e geram potenciais receptores o tempo todo em que um estímulo é aplicado (de adaptação lenta ou receptores tônicos), enquanto outros respondem apenas brevemente quando um estímulo é aplicado primeiro e, às vezes, de novo quando o estímulo é removido (receptores de adaptação rápida ou receptores fásicos).
Intensidade	A amplitude do potencial do receptor sensorial tende a ser graduada de acordo com o tamanho do estímulo aplicado, mas a amplitude do potencial de ação não muda com a intensidade do estímulo. Em vez disso, a intensidade crescente do estímulo é codificada pela ativação de números crescentes de neurônios sensoriais (recrutamento) e por um aumento na frequência dos potenciais de ação propagados ao longo das vias sensoriais.
Localização	Os estímulos de uma dada modalidade oriundos de uma região específica do corpo em geral se deslocam ao longo de vias neurais dedicadas, específicas, direcionadas ao cérebro, chamadas de linhas marcadas. A acuidade com a qual um estímulo

	pode ser localizado depende do tamanho e da densidade dos campos receptivos em cada região do corpo. Um mecanismo de processamento sináptico chamado inibição lateral acentua a localização à medida que os sinais sensoriais viajam pelo SNC. Vias ascendentes mais específicas fazem sinapses no tálamo em seu caminho para o córtex cerebral após cruzarem a linha média, de modo que a informação sensorial do lado direito do corpo é geralmente processada no lado esquerdo do cérebro e vice-versa.
Sensação e percepção	Um estímulo percebido conscientemente é chamado de sensação e a conscientização de um estímulo combinado com a compreensão de seu significado é chamada de percepção. Este processamento superior da informação sensorial ocorre em áreas de associação do córtex cerebral.

Em resumo, para que ocorra a percepção, não pode haver separação dos três processos envolvidos – transdução dos estímulos em potenciais de ação pelo receptor, transmissão das informações pelo sistema nervoso e interpretação desse aporte.

Concluímos nossa introdução às vias do sistema sensorial e codificamos com um resumo dos princípios gerais do processamento do estímulo sensorial (**Quadro 7.1**). Na seção a seguir, vamos olhar com mais detalhes os mecanismos envolvidos nos sistemas sensoriais específicos.

SEÇÃO A | RESUMO

I. O processamento sensorial começa com a transformação de energia do estímulo em potenciais graduados e, depois, em potenciais de ação nos neurônios.
II. A informação transportada em um sistema sensorial pode ou não levar à conscientização do estímulo.

Receptores sensoriais

I. Os receptores traduzem as informações dos ambientes externo e interno em potenciais graduados.
  a. Os receptores podem ser terminações especializadas de neurônios aferentes ou células separadas que formam sinapses com os neurônios aferentes.
  b. Os receptores respondem melhor a uma forma de estímulo, mas eles podem responder a outras formas se a intensidade do estímulo for anormalmente elevada.
  c. Independente de como um receptor específico é estimulado, a ativação desse receptor pode levar à percepção de apenas um tipo de sensação. Entretanto, nem todas as ativações de receptor levam a sensações conscientes.
II. O processo de transdução em todos os receptores sensoriais envolve, de forma direta ou indireta, a abertura ou o fechamento de canais iônicos no receptor. Os íons fluem através da membrana, gerando um potencial receptor.
  a. A magnitude do potencial receptor e a frequência do potencial de ação aumentam à medida que a força do estímulo aumenta.
  b. A magnitude do potencial receptor varia com a força do estímulo, a taxa de modificação da aplicação do estímulo, a soma temporal de sucessivos potenciais receptores e adaptação.

Codificação sensorial primária

I. O tipo de estímulo percebido é determinado em parte pelo tipo de receptor ativado. Todos os receptores de uma dada unidade sensorial respondem à mesma modalidade de estímulo.
II. A intensidade do estímulo é codificada pela taxa de disparo de unidades sensoriais individuais e pelo número de unidades sensoriais ativadas.
III. A localização de um estímulo depende do tamanho do campo receptivo coberto por uma única unidade sensorial e da sobreposição de campos receptivos próximos. A inibição lateral é um meio pelo qual as vias ascendentes aumentam a acuidade sensorial.
IV. A informação que chega ao sistema nervoso está sujeita a modificação pelas vias ascendentes e descendentes.

Vias neurais ascendentes nos sistemas sensoriais

I. Um único neurônio aferente com todas as suas terminações receptoras compõe uma unidade sensorial.
  a. Os neurônios aferentes, que em geral têm mais de um receptor do mesmo tipo, são os primeiros neurônios nas vias sensoriais.
  b. O campo receptivo de um neurônio é a área do corpo que provoca atividade em uma unidade sensorial ou outro neurônio na via ascendente daquela unidade.
II. Os neurônios nas vias ascendentes específicas levam informação sobre um único tipo de estímulo para áreas receptoras primárias específicas do córtex cerebral.
III. As vias ascendentes inespecíficas transportam informações de mais de um tipo de unidade sensorial para a formação reticular do tronco encefálico e regiões do tálamo que não são parte das vias ascendentes específicas.

Córtex de associação e processamento da percepção

I. A informação das áreas corticais sensoriais primárias é elaborada após ser retransmitida para uma área de associação cortical.
  a. A área cortical sensorial primária e a região de associação do córtex mais próximo a este processam a informação de formas muito simples e servem como funções básicas relacionadas a parte sensorial.

b. As regiões de associação do córtex mais distantes das áreas sensoriais primárias processam a informação de formas mais complicadas.
c. O processamento no córtex de associação inclui o aporte de áreas do cérebro que servem outras modalidades sensoriais, despertar, atenção, memória e emoções.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Diferencie uma sensação de uma percepção.
2. Defina o termo *estímulo adequado*.
3. Descreva o processo geral de transdução em um receptor que é uma célula separada do neurônio aferente. Inclua na sua descrição os seguintes termos: *especificidade, estímulo, potencial receptor, sinapse, neurotransmissor, potencial graduado* e *potencial de ação*.
4. Liste as várias formas possíveis de variação da magnitude de um potencial de receptor.
5. Diferencie entre a função de receptores de adaptação rápida dos receptores de adaptação lenta.
6. Descreva a relação entre processamento de informação sensorial nas áreas sensoriais corticais primárias e nas áreas de associação cortical.
7. Liste as várias formas nas quais a informação sensorial pode ser distorcida.
8. Como o sistema nervoso distingue entre os diferentes tipos de estímulos?
9. Como o sistema nervoso codifica a informação sobre intensidade do estímulo?
10. Descreva o mecanismo geral da inibição lateral e explique sua importância no processamento sensorial.
11. Faça um diagrama mostrando como uma via ascendente específica transmite informação dos receptores periféricos para o córtex cerebral.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Informação sensorial
Percepção
Sensação
Sistema sensorial

7.1 Receptores sensoriais

Adaptação
Estímulo
Estímulo adequado
Fotorreceptores
Mecanorreceptores
Nociceptores
Potencial receptor
Quimiorreceptores
Receptores de adaptação lenta
Receptores de adaptação rápida
Receptores sensoriais
Termorreceptores
Transdução sensorial

7.2 Codificação sensorial primária

Acuidade
Campo receptivo
Codificação
Inibição lateral
Linhas marcadas
Modalidade
Recrutamento
Unidade sensorial

7.3 Vias neurais ascendentes nos sistemas sensoriais

Córtex auditivo
Córtex gustativo
Córtex olfatório

Córtex somatossensorial
Córtex visual
Neurônios polimodais
Receptores somáticos
Vias ascendentes
Vias ascendentes específicas
Vias ascendentes inespecíficas
Vias sensoriais

7.4 Córtex de associação e processamento da percepção

Áreas de associação cortical

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

7.4 Córtex de associação e processamento da percepção

Esquizofrenia
Membro fantasma

Seção B ■ Sistemas Sensoriais Específicos

7.5 Sensações somáticas

A sensação a partir da pele, músculos esqueléticos, ossos, tendões e articulações – **sensação somática** – é iniciada por uma variedade de receptores sensoriais coletivamente chamados de receptores somáticos. Alguns destes receptores respondem à estimulação mecânica da pele, pelos ou tecidos subjacentes, enquanto outros respondem a mudanças de temperatura ou químicas. A ativação dos receptores somáticos dá origem às sensações de tato, pressão, consciência da posição das partes do corpo e seu movimento, temperatura e dor. Os receptores para as sensações viscerais, que surgem em determinados órgãos das cavidades torácica e abdominal, são do mesmo tipo que os receptores que dão origem às sensações somáticas. Alguns órgãos, como o fígado, não têm absolutamente nenhum receptor sensorial. Cada sensação está associada com um tipo específico de receptor. Em outras palavras, existem receptores distintos para calor, frio, tato, pressão, posição ou movimento do membro e dor.

Tato e pressão

A estimulação de diferentes tipos de mecanorreceptores na pele (**Figura 7.15**) leva a uma ampla faixa de experiências de tato e pressão – movimento dos pelos, pressão profunda, vibrações e tato superficial, por exemplo. Estes mecanorreceptores são terminações neuronais extremamente especializadas encapsuladas em estruturas celulares elaboradas. Os detalhes dos mecanorreceptores variam, mas em geral, as terminações neuronais são unidas a redes de fibras de colágeno dentro de uma cápsula que frequentemente está preenchida com líquido. Estas redes transmitem a tensão mecânica na cápsula preenchida com líquido para canais iônicos nas terminações neuronais e as ativam.

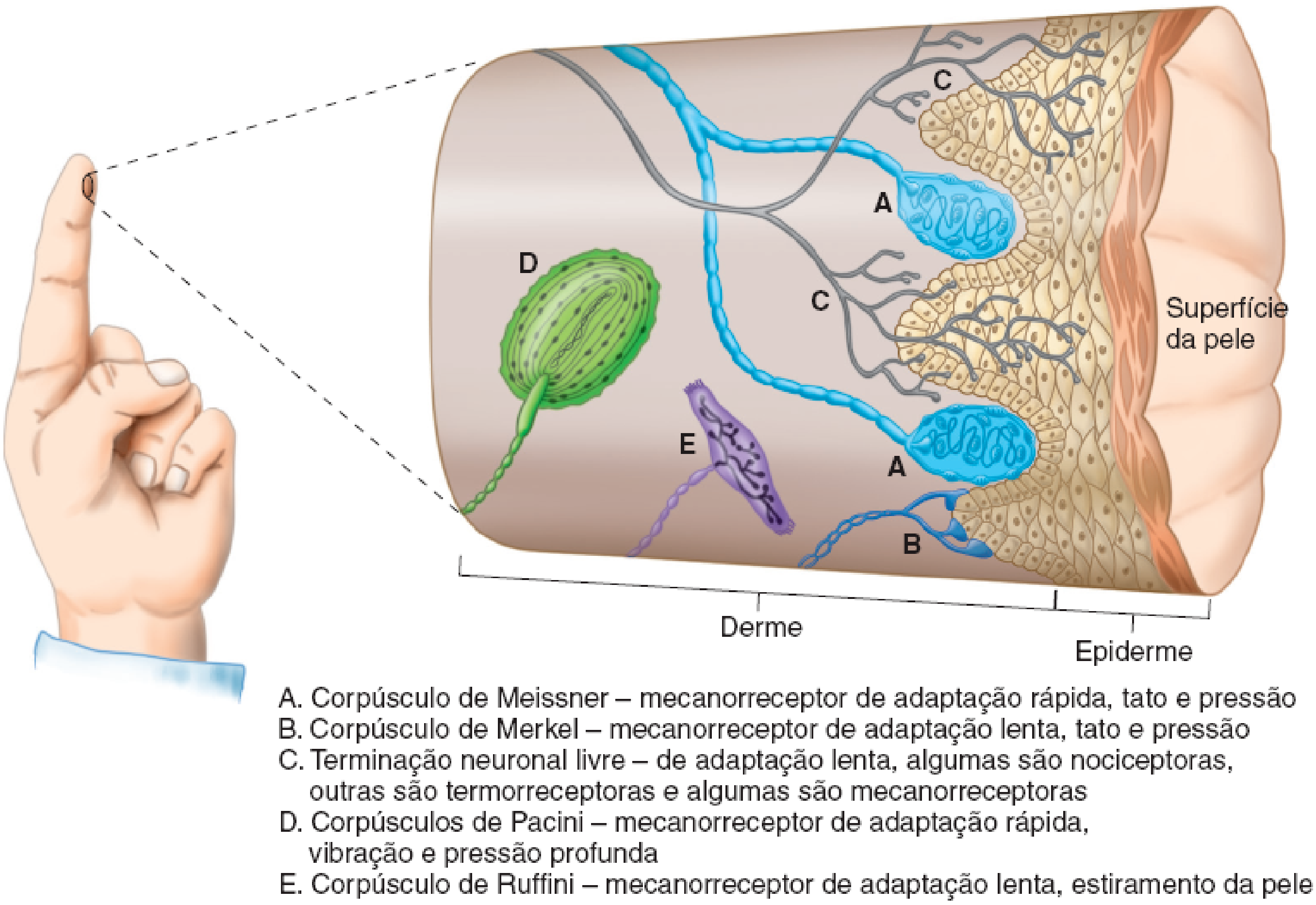


Figura 7.15 Receptores de pele, um tipo de receptor somático. Algumas fibras nervosas têm terminações livres não relacionadas a qualquer estrutura receptora aparente. Por outro lado, axônios mielinizados, mais espessos, terminam em receptores com uma estrutura complexa. Não desenhados por escala; por exemplo, os corpúsculo de Pacini são na verdade quatro a cinco vezes maiores que os corpúsculos de Meissner. Na pele com pelos (como o dorso da mão), existem receptores compostos por terminações neuronais livres de neurônios em torno dos folículos pilosos e não há corpúsculos de Meissner.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Aplicar um estímulo de pressão à cápsula preenchida com líquido de um corpúsculo de Pacini isolado provoca uma breve salva de potenciais de ação no neurônio aferente, que termina quando a pressão é removida; nesse momento ocorre outra salva de potenciais de ação. Se a cápsula for removida e pressão for aplicada diretamente na extremidade do neurônio aferente, os potenciais de ação são continuamente disparados durante o estímulo. Explique estes resultados no contexto da adaptação.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os mecanorreceptores na pele se adaptam em diferentes velocidades. Cerca de metade se adapta rapidamente, disparando apenas quando o estímulo é modificado. Outros tipos de mecanorreceptores se adaptam mais lentamente. A ativação de receptores de adaptação rápida dá origem a sensações de tato, movimento e vibração, enquanto os receptores de adaptação lenta dão origem à sensação de pressão.

Em ambas as categorias, alguns receptores têm campos receptivos pequenos, bem definidos e conseguem fornecer informações precisas sobre os contornos dos objetos pressionados contra a pele. Como pode ser esperado, estes receptores estão concentrados nas pontas dos dedos das mãos. Por outro lado, outros receptores têm grandes campos receptivos com fronteiras mal definidas, as vezes cobrindo todo o dedo da mão ou uma grande parte da palma. Estes receptores não estão envolvidos na discriminação espacial detalhada, mas a informação do sinal sobre o estiramento da pele ou o movimento da articulação.

Postura e movimento

Os principais receptores responsáveis por estes sentidos são os receptores de estiramento do fuso muscular e os órgãos do tendão de Golgi. Estes mecanorreceptores ocorrem nos músculos esqueléticos e nos tendões fibrosos que os conectam ao osso. Os receptores de estiramento do fuso muscular respondem tanto à magnitude absoluta do estiramento do músculo quanto à velocidade do estiramento, os órgãos do tendão de Golgi monitoram a tensão muscular (os dois receptores são descritos no Capítulo 10 no contexto do controle motor). A visão e os órgãos vestibulares (os órgãos do equilíbrio) também atuam na postura e no movimento. Os mecanorreceptores nas articulações, nos tendões, nos ligamentos e na pele também têm uma função. O termo **cinestesia** refere-se à percepção de movimento em uma articulação.

Temperatura

A informação sobre a temperatura é transmitida ao longo de neurônios aferentes de pequeno diâmetro com pouca ou nenhuma mielinização. Como já foi mencionado, estes neurônios são chamados de termorreceptores; eles se originam nos tecidos como terminações neuronais livres – ou seja, não têm as extremidades capsulares elaboradas comumente observadas nos receptores táteis. Os sensores de temperatura verdadeiros são canais iônicos nas membranas plasmáticas das terminações neuronais que pertencem a uma família de proteínas chamada **proteínas receptoras de potencial temporário (RPT)**. Diferentes isoformas dos canais RPT têm comportas que se abrem em diferentes faixas de temperatura. Quando ativados, todos estes tipos de canais permitem o fluxo de uma corrente de cátions inespecífica que é dominada por um influxo despolarizante de Na^+. O potencial receptor resultante inicia potenciais de ação no neurônio aferente, os quais se deslocam ao longo de linhas marcadas para o cérebro, onde o estímulo de temperatura é percebido. Os diferentes canais têm faixas de temperaturas superpostas, que é algo análogo aos campos receptivos sobrepostos dos receptores táteis (ver Figura 7.8). De modo interessante, algumas das proteínas RPT podem ser abertas por ligantes químicos. Isto explica por que a capsaicina (uma substância química encontrada na pimenta) e o etanol são percebidos como sendo quentes quando ingeridos e o mentol parece ser frio quando aplicado sobre a pele. Alguns neurônios aferentes, em especial, os estimulados nos extremos de temperatura, têm proteínas nas suas extremidades receptoras que também respondem a estímulos dolorosos. Estes neurônios multipropósitos são, portanto, incluídos entre os neurônios polimodais descritos anteriormente em relação a vias ascendentes inespecíficas e são em parte responsáveis pela percepção de dor nas temperaturas extremas. Estes neurônios representam apenas um subconjunto dos receptores de dor, que serão descritos a seguir.

Dor

A maioria dos estímulos que provoca ou poderia produzir dano tecidual incita sensação de dor. Os receptores para tais estímulos são conhecidos como nociceptores. Os nociceptores, assim como os termorreceptores, são terminações neuronais livres de neurônios aferentes de pequeno diâmetro com pouca ou nenhuma mielinização. Eles respondem a intensa deformação mecânica, extremos de temperatura e muitas substâncias químicas. Os exemplos dos últimos incluem H^+, transmissores neuropeptídios, bradicinina, histamina, citocinas e prostaglandinas, vários deles liberados pelas células danificadas. Algumas destas substâncias químicas são secretadas por células do sistema imunológico (descritas no Capítulo 18) que se deslocaram para a área lesionada. Estas substâncias atuam ao se ligarem a canais iônicos regulados por ligante na membrana plasmática do nociceptor.

Os aferentes primários com terminações nociceptoras fazem sinapse com neurônios ascendentes após entrar no SNC (**Figura 7.16**). O glutamato e um neuropeptídio chamado substância P estão entre os neurotransmissores liberados nestas sinapses.

Dor referida e hiperalgesia. Quando aferentes nociceptivos ativam interneurônios, isso pode levar a um fenômeno de ***dor referida***, no qual a sensação de dor é percebida em um local que não é o tecido lesionado ou doente. Por exemplo, durante um infarto do miocárdio, a pessoa frequentemente sente dor no braço esquerdo. A dor referida ocorre porque ambos os aferentes, viscerais e somáticos, convergem para os mesmos neurônios na medula espinal (**Figura 7.17**). A excitação das fibras aferentes somáticas é a fonte mais comum de descarga aferente, então a localização da ativação do receptor é referida para a origem somática, embora, no caso da dor visceral, a percepção seja incorreta. A **Figura 7.18** mostra a distribuição típica de dor referida a partir dos órgãos viscerais.

A dor difere significativamente de outras modalidades somatossensoriais. Após a transdução de um primeiro estímulo nocivo em potenciais de ação no neurônio aferente, pode ocorrer uma série de mudanças nos componentes da via da dor – incluindo os canais iônicos nos próprios nociceptores – que altera a forma com que estes componentes respondem aos estímulos subsequentes. Pode ocorrer sensibilidade tanto aumentada como reduzida aos estímulos dolorosos. Quando essas mudanças resultam em sensibilidade aumentada aos estímulos dolorosos, conhecidas como ***hiperalgesia***, a dor pode durar horas após a retirada do estímulo original. Portanto, a dor sentida em resposta aos estímulos que ocorrem mesmo em um curto período após o estímulo original (e as reações àquela dor) pode ser mais intensa do que a dor inicial. Este tipo de resposta à dor é comum nas queimaduras graves. Além disso, provavelmente mais do que qualquer outro tipo de sensação, a dor pode ser modificada por experiências anteriores, sugestões, emoções (sobretudo ansiedade) e a ativação simultânea de outras modalidades sensoriais. Assim, o nível de dor percebida não é unicamente uma propriedade física do estímulo.

Inibição da dor. *Analgesia* é a supressão seletiva da dor sem efeitos sobre o nível de consciência ou outras sensações. A estimulação elétrica de áreas específicas do SNC pode promover redução significativa da dor – um fenômeno chamado ***analgesia provocada por estimulação*** – ao inibir as vias da dor. Isto ocorre porque as vias descendentes que se originam nestas áreas do cérebro inibem seletivamente a transmissão de informações oriundas dos nociceptores (**Figura 7.19**). Os axônios descendentes terminam na parte inferior do tronco encefálico e, em níveis espinais, nos interneurônios nas vias da dor e inibem a transmissão sináptica entre os neurônios nociceptores aferentes e os neurônios ascendentes secundários. Alguns dos neurônios nestas vias inibitórias liberam opioides endógenos semelhantes à morfina (Capítulo 6). Estes opioides inibem a propagação do aporte através dos níveis superiores do sistema de dor. Assim, tratar um paciente com morfina pode proporcionar alívio em muitos casos de dor intratável ao se ligar e ativar receptores opioides no nível da entrada dos neurônios nociceptores ativos. Isto é diferente do efeito da morfina sobre o cérebro.

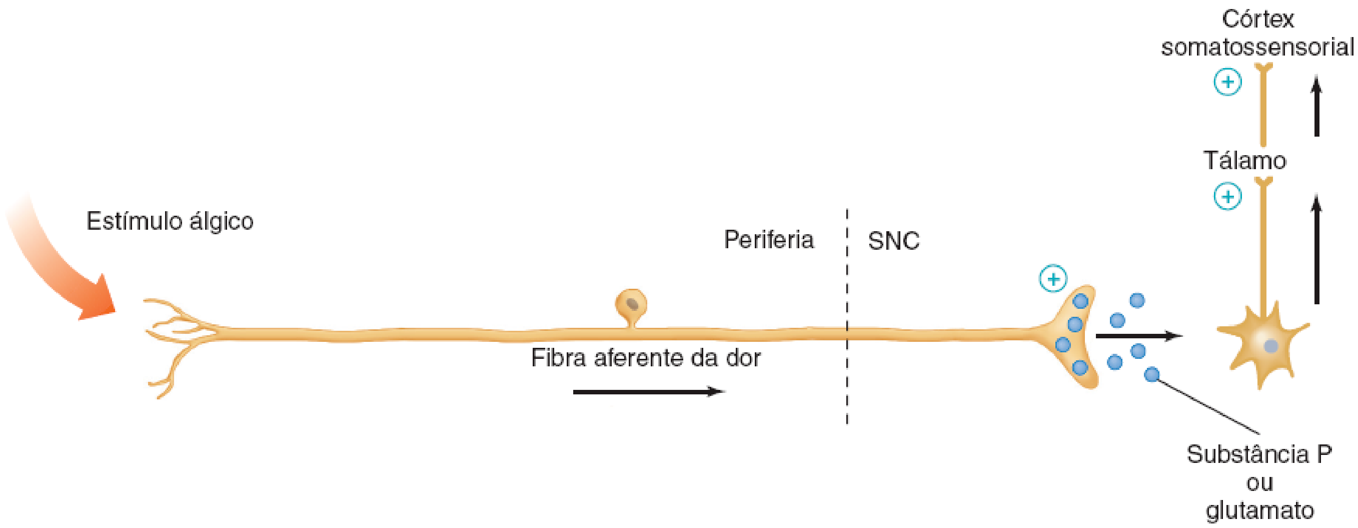


Figura 7.16 Vias celulares de transmissão da dor. A estimulação dolorosa libera substância P ou glutamato das fibras aferentes no corno dorsal da medula espinal. Deste ponto, os sinais são retransmitidos para o córtex somatossensorial.

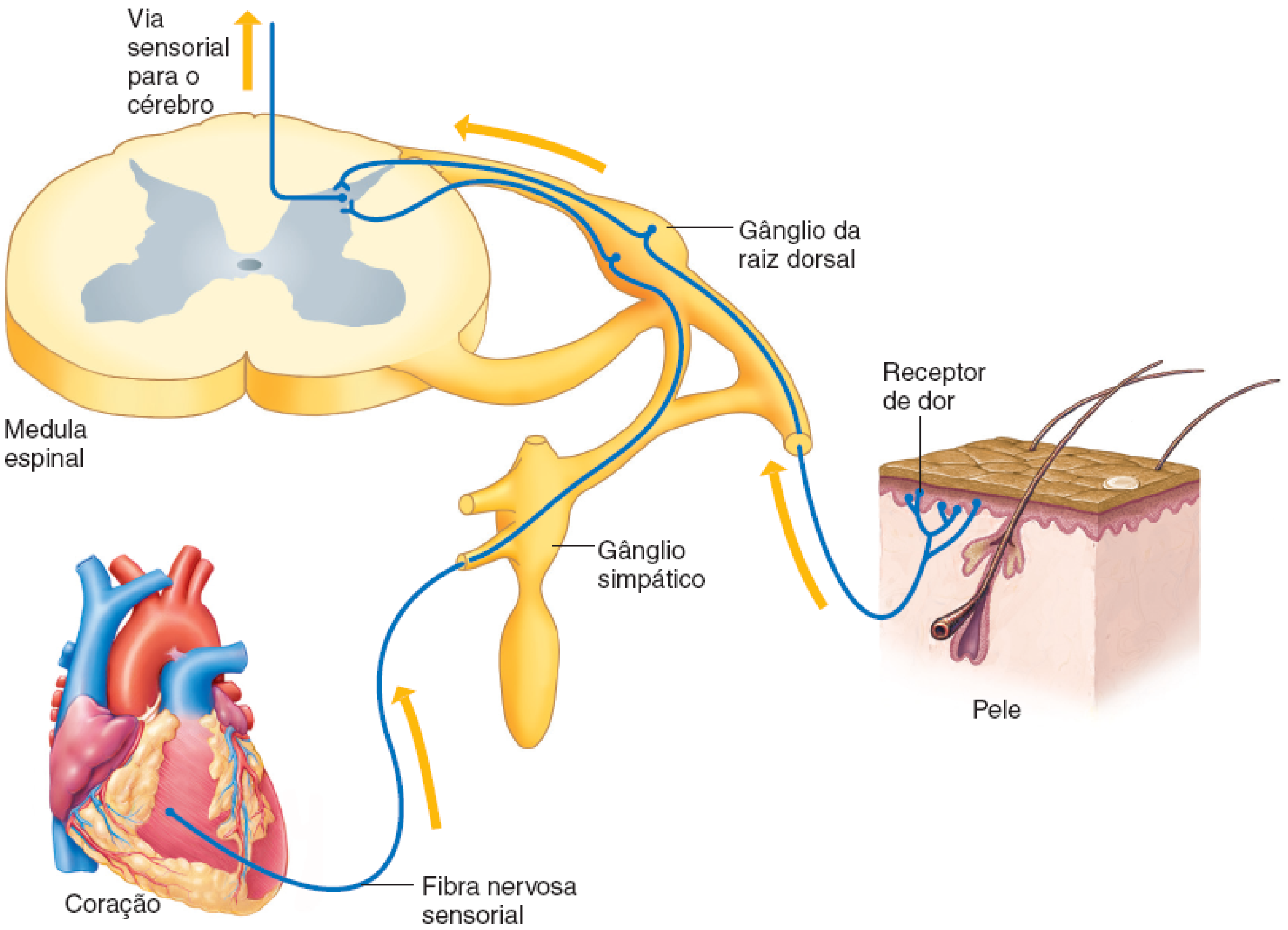


Figura 7.17 A convergência de neurônios aferentes visceral e somático nas vias ascendentes produz o fenômeno de dor referida.

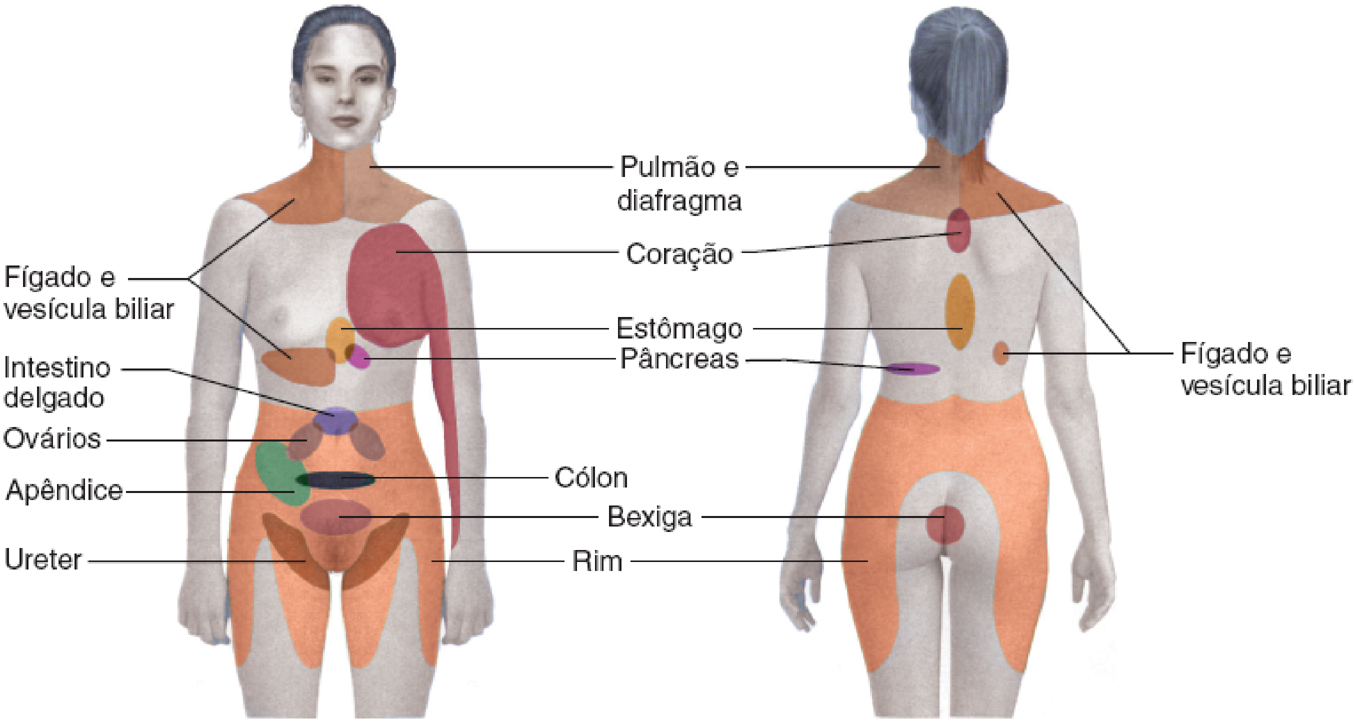


Figura 7.18 Regiões da superfície corporal onde é percebida geralmente dor referida de órgãos viscerais.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Uma mulher sentia dor no pescoço há alguns dias. Por que um médico poderia auscultar cuidadosamente seu tórax e a parte superior do dorso com um estetoscópio durante o exame?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

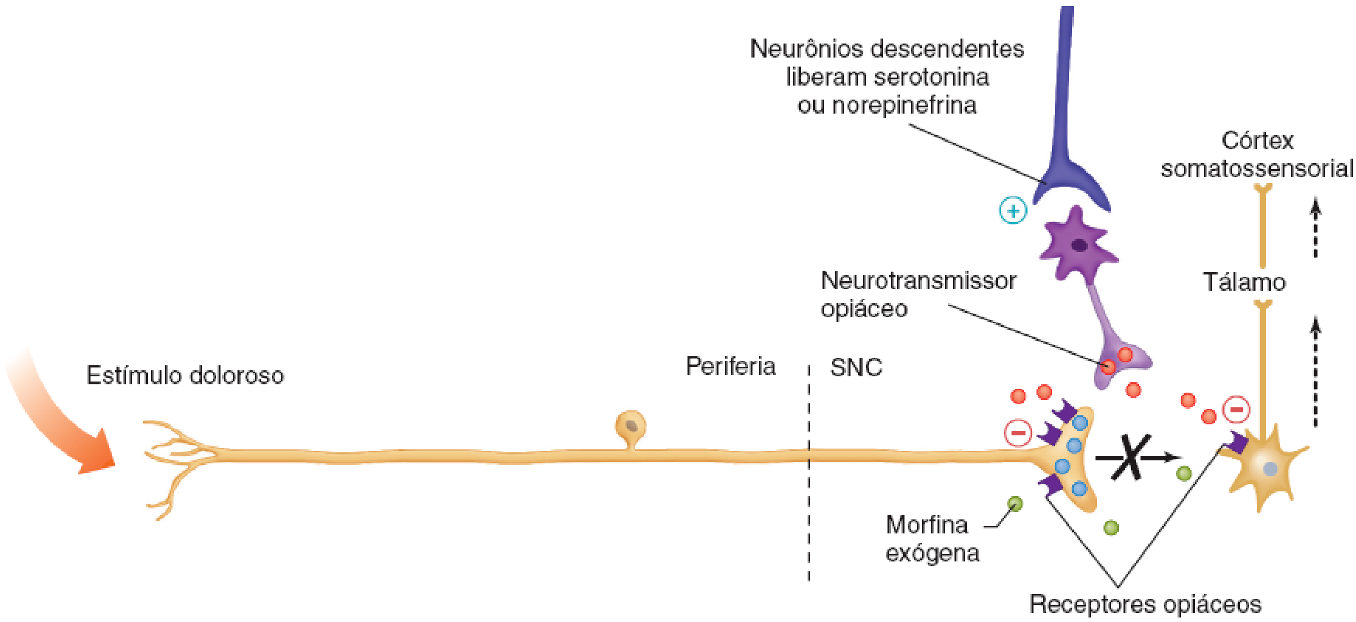


Figura 7.19 Aportes descendentes oriundos do tronco encefálico estimulam os interneurônios do corno dorsal para liberar neurotransmissores opiáceos endógenos. Os receptores opiáceos pré-sinápticos inibem a liberação de neurotransmissor pelas fibras de dor aferentes e receptores pós-sinápticos inibem os neurônios ascendentes. A morfina inibe a dor de maneira semelhante. Em alguns casos, os neurônios descendentes podem fazer sinapse diretamente nos neurônios ascendentes e inibi-los. SNC, sistema nervoso central.

Os sistemas de opioides endógenos também medeiam outros fenômenos que sabidamente aliviam a dor. Em estudos clínicos, 55 a 85% dos pacientes sentiram alívio da dor quando tratados com ***acupuntura***, uma terapia chinesa antiga, que envolve a inserção de agulhas em locais específicos na pele. Esta taxa de sucesso foi semelhante à observada quando os pacientes eram tratados com morfina (70%). Em estudos que compararam a morfina com um ***placebo*** (injeções de açúcar que os pacientes *acreditavam* ser um medicamento), até 35% dos que receberam o placebo sentiram alívio da dor. Acredita-se que a acupuntura ative neurônios aferentes para a medula espinal e os centros do mesencéfalo que liberam opioides endógenos e outros neurotransmissores envolvidos no alívio da dor. É possível que as vias descendentes do córtex ativem estas mesmas regiões para

exercer o efeito placebo (embora deva-se observar que o próprio efeito placebo ainda é motivo de controvérsia). Assim, explorar os mecanismos de analgesia intrínsecos pode ser um meio efetivo de controle da dor.

Outro método para diminuir a dor é a ***estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS***, do inglês*, transcutaneous electrical nerve stimulation)* na qual o próprio local doloroso ou os nervos eferentes são estimulados por eletrodos colocados na superfície da pele. A TENS funciona porque a estimulação de fibras aferentes de baixo limiar que não carreiam a sensação de dor (p. ex., fibras dos receptores de tato) resulta em inibição dos neurônios das vias dolorosas. Uma versão mais simples deste fenômeno consiste na fricção vigorosa do couro cabeludo no local de um nódulo doloroso na cabeça.

Vias neurais do sistema somatossensorial

Após entrar no sistema nervoso central, as fibras do nervo aferente a partir dos receptores somáticos fazem sinapse nos neurônios que formam as vias ascendentes específicas, projetando primariamente para o córtex somatossensorial via tronco encefálico e tálamo. Elas também fazem sinapse em interneurônios que dão origem a vias ascendentes inespecíficas. Existem dois tipos principais de vias somatossensoriais a partir do corpo e estas vias são organizadas de forma diferente na medula espinal e no cérebro (**Figura 7.20**). A **via anterolateral** ascendente, também chamada de via espinotalâmica, faz sua primeira sinapse entre o neurônio receptor sensorial e um segundo neurônio localizado na substância cinzenta da medula espinal (**Figura 7.20A**). Este segundo neurônio cruza imediatamente para o lado oposto da medula espinal e então ascende pela coluna anterolateral da medula espinal para o tálamo, onde faz sinapse em neurônios com projeções corticais. A via anterolateral processa informações sobre dor e temperatura.

A segunda principal via para a sensação somática é a **via da coluna dorsal** (**Figura 7.20B**). Esta, também, é nomeada para a seção da substância branca (as colunas dorsais da medula espinal) por meio da qual os neurônios receptores sensoriais se projetam. Na via da coluna dorsal, os neurônios sensoriais não cruzam nem fazem sinapse imediatamente ao entrarem na medula espinal. Eles, em vez disso, ascendem no mesmo lado da medula espinal e fazem a primeira sinapse no tronco encefálico. O neurônio secundário então cruza no tronco encefálico à medida que ascende. Como na via anterolateral, a segunda sinapse é no tálamo, a partir do qual as projeções são enviadas para o córtex somatossensorial.

Observe que ambas as vias cruzam do lado por onde os neurônios aferentes entram no sistema nervoso central para o lado oposto na medula espinal (sistema anterolateral) ou no tronco encefálico (sistema da coluna dorsal). Consequentemente, as vias sensoriais a partir dos receptores somáticos no lado esquerdo do corpo terminam no córtex somatossensorial do hemisfério direito do cérebro. As informações somatossensoriais provenientes da cabeça e da face não chegam ao cérebro por essas duas vias da medula espinal; ela entram no tronco encefálico diretamente via nervos cranianos (ver Quadro 6.8).

No córtex somatossensorial, as extremidades dos axônios das vias somáticas específicas estão agrupadas de acordo com a localização periférica dos receptores que dão entrada às vias (**Figura 7.21**). As partes do corpo que são mais densamente inervadas – dedos, polegar e face – estão representadas pelas maiores áreas do córtex somatossensorial. Existem qualificações, entretanto, para esta imagem aparentemente precisa. Existe considerável sobreposição das representações das partes do corpo e os tamanhos das áreas podem mudar com a experiência sensorial. O fenômeno do membro fantasma descrito na primeira seção deste capítulo fornece um bom exemplo da natureza dinâmica do córtex somatossensorial. Estudos com amputados do membro superior mostram que as áreas corticais anteriormente responsáveis por um braço ou mão ausente são comumente “religadas” para responder a aportes sensoriais originários na face (note a proximidade das regiões corticais representando estas áreas na Figura 7.21). À medida que o córtex somatossensorial sofre esta reorganização, um estímulo tátil na bochecha da pessoa pode ser percebido como um toque no seu braço ausente.

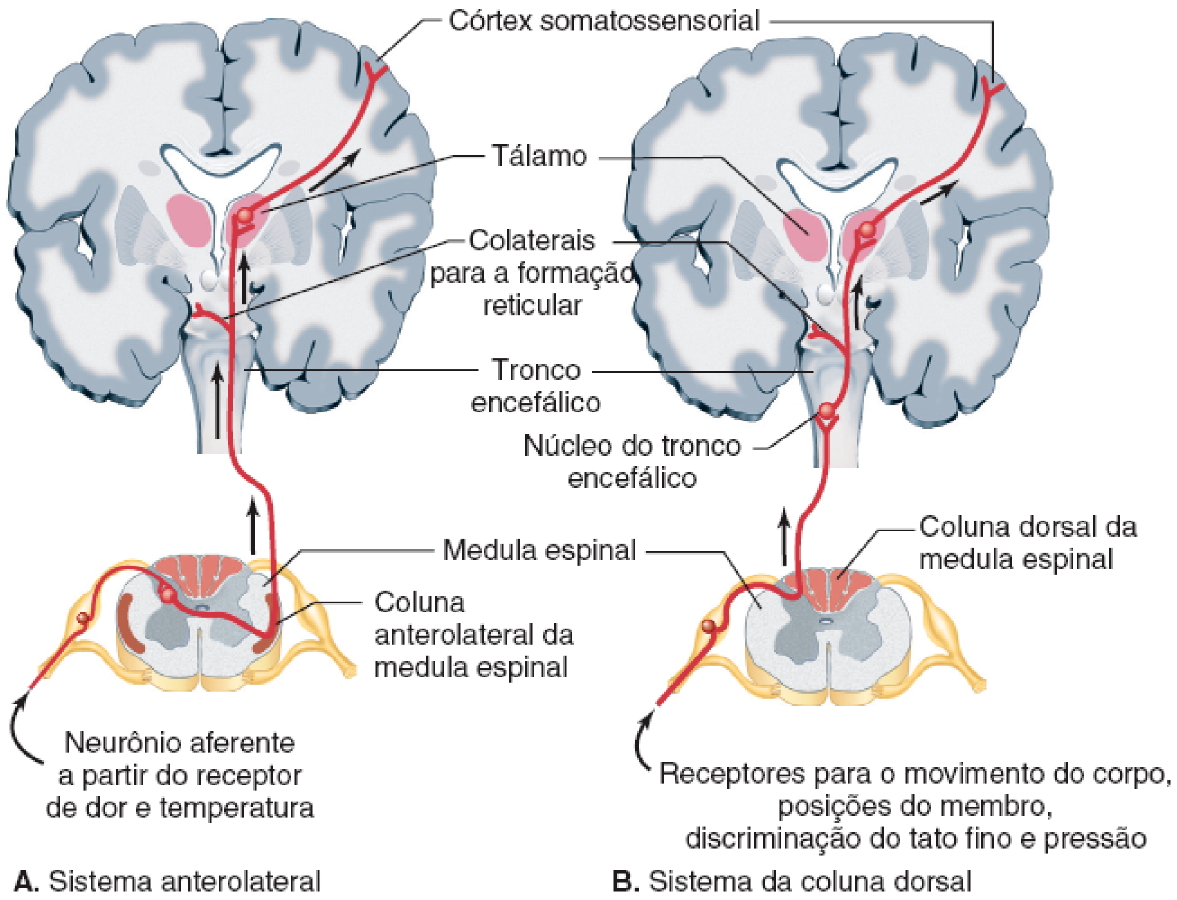


Figura 7.20 A. Sistema anterolateral. **B.** Sistema da coluna dorsal. A informação transportada pelos colaterais para a formação reticular em (**A**) e (**B**) contribui para os mecanismos de alerta e despertar.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se um acidente parte a metade esquerda da medula espinal de uma pessoa no nível médio-torácico, mas a metade direita permaneceu intacta, qual padrão de déficits sensoriais ocorreria?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

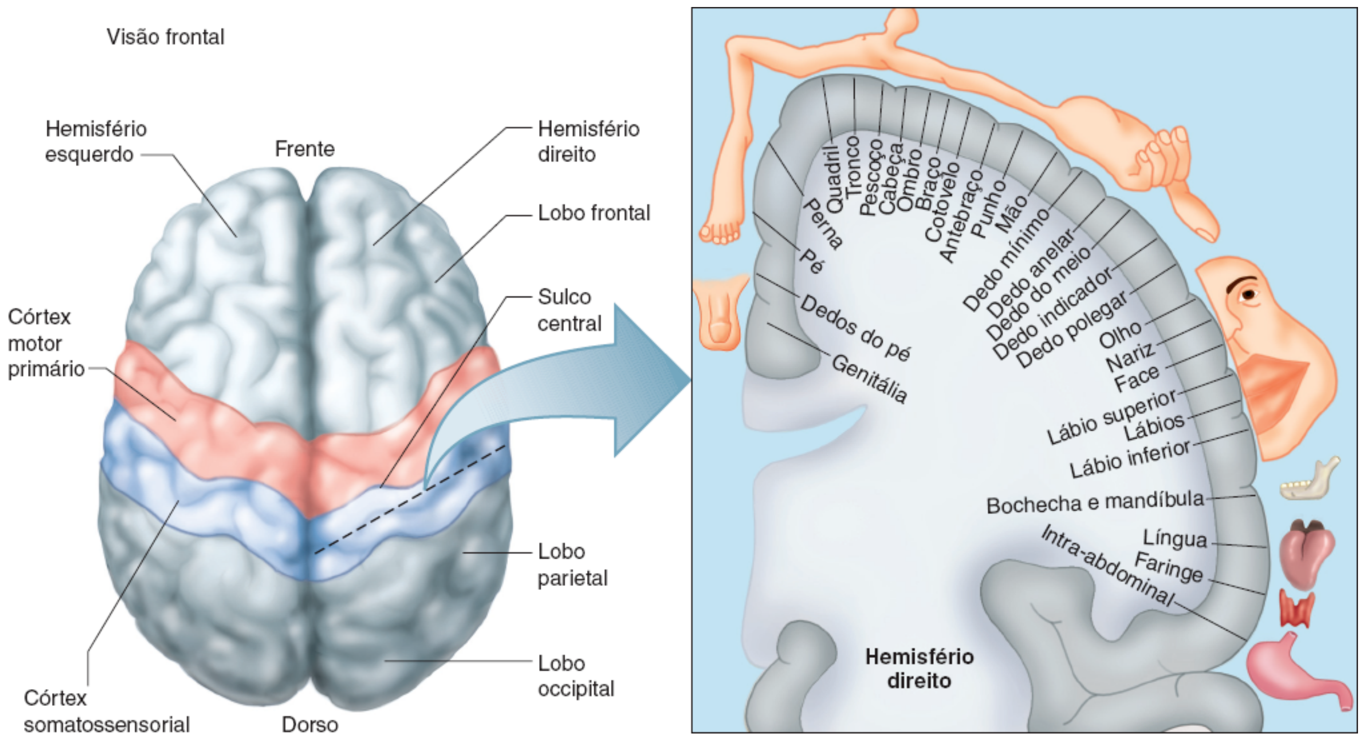


Figura 7.21 A localização das terminações da via para diferentes partes do corpo no córtex somatossensorial, embora exista muita sobreposição entre as regiões corticais. A metade esquerda do corpo é representada no hemisfério direito do cérebro e a metade direita do

corpo é representada no hemisfério esquerdo, que não é apresentado aqui. Os tamanhos das partes do corpo estão descritos grosseiramente em escala para a quantidade de área cortical dedicada para elas.

7.6 Visão

A visão talvez seja o sentido mais importante para as atividades diárias dos humanos. Perceber um sinal visual requer um órgão – o olho – capaz de focar e responder à luz e as vias e estruturas neurais adequadas para interpretar o sinal. Vamos começar com uma visão geral da energia da luz e da estrutura do olho.

Luz

Os receptores do olho são sensíveis apenas a uma mínima parte do vasto espectro de radiação eletromagnética que chamamos de luz visível (**Figura 7.22A**). A energia radiante é descrita em termos de comprimentos de onda e frequências. O **comprimento de onda** é a distância entre dois picos de onda sucessivos da radiação eletromagnética (**Figura 7.22B**). Os comprimentos de onda variam desde vários quilômetros na extremidade do rádio de onda longa (baixa energia) do espectro a trilionésimos de metro (alta energia) na extremidade dos raios gama. Os comprimentos de onda capazes de estimular os receptores do olho – o **espectro visível** – estão entre 400 e 750 nm. Diferentes comprimentos de onda de luz dentro desta banda são percebidos como diferentes cores. A **frequência** (em Hertz, Hz, o número de ciclos por segundo) da onda da radiação varia inversamente com o comprimento de onda.

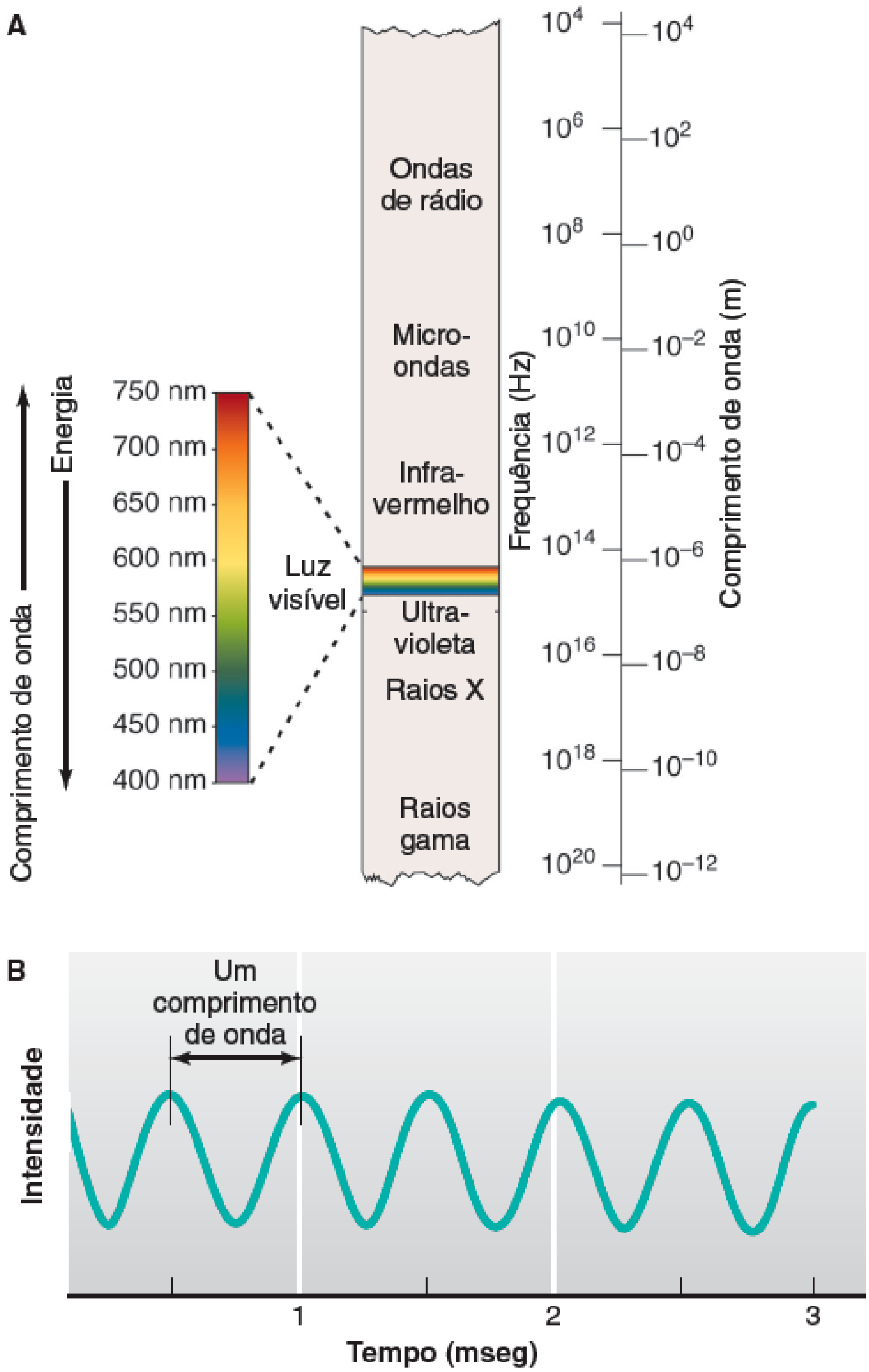


Figura 7.22 Espectro eletromagnético. **A.** A luz visível varia no comprimento de onda de 400 a 750 nm (1 nm = 1 bilionésimo de um metro). **B.** O comprimento de onda é o inverso da frequência.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Lembre-se do Capítulo 1, em que um princípio geral da fisiologia afirma que os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física. Como este princípio está evidente aqui? Qual é a frequência da onda eletromagnética apresentada no painel (B)? Ela seria visível para o olho humano?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Visão geral da anatomia do olho

O olho é uma bola de três camadas, cheia de líquido, dividida em duas câmaras (Figura 7.23). A camada mais externa, conhecida como **esclera**, forma uma cápsula de tecido conjuntivo branco ao redor do olho, exceto na sua superfície anterior, onde é especializado na densa e clara **córnea**. A resistente e fibrosa esclera serve como ponto de inserção para os músculos externos que movem o bulbo do olho dentro de suas órbitas.

A camada debaixo da esclera é chamada de **coroide**. Parte da camada coroide é pigmentada escura para absorver raios de luz na parte posterior do bulbo do olho. Na frente, a camada coroide é especializada em **íris** (a estrutura que dá a cor de seus olhos), **músculo ciliar** e **fibras zonulares**. As fibras de músculo liso circular e radial da íris determinam o diâmetro da **pupila**, a abertura anterior que permite a entrada de luz no olho. A atividade do músculo ciliar e a tensão resultante nas fibras zonulares determinam o formato e, consequentemente, a potência do foco da **lente** cristalina ou **cristalino** logo atrás da íris.

A terceira principal camada do olho é a **retina**, que é formada a partir de uma extensão do cérebro em desenvolvimento na vida embrionária. Ela forma a superfície interna e posterior do olho, contendo numerosos tipos de neurônios, incluindo as células sensoriais dos olhos, chamadas de **fotorreceptores**. As características da retina podem ser visualizadas através da pupila com um ***oftalmoscópio*** (ver Figura 7.23C), um dispositivo portátil que usa uma fonte de luz e lentes para iluminar e aumentar a imagem do fundo do olho. Estas características incluem:

- **Mácula lútea** (muitas vezes chamada apenas de mácula): uma pequena região próxima do centro da retina sem vasos sanguíneos
- **Fóvea central**: uma depressão central, superficial, na mácula com elevada densidade de cones, mas relativamente poucos neurônios retinianos obstruindo a passagem da luz – esta região é especializada em fornecer a melhor acuidade visual
- **Disco óptico**: uma região circular, bem-definida, na direção do lado nasal da retina, onde os neurônios que carreiam as informações dos fotorreceptores saem do olho para o **nervo óptico**
- Vasos sanguíneos que entram no olho no disco óptico e se ramificam substancialmente na superfície interna da retina.

O olho é dividido em dois espaços cheios de líquido que fornecem suporte. A câmara anterior do olho, entre a íris e a córnea, é preenchida com um líquido claro chamado **humor aquoso**. A câmara posterior do olho, entre a lente e a retina, é preenchida com uma substância viscosa, gelatinosa, conhecida como **humor vítreo**.

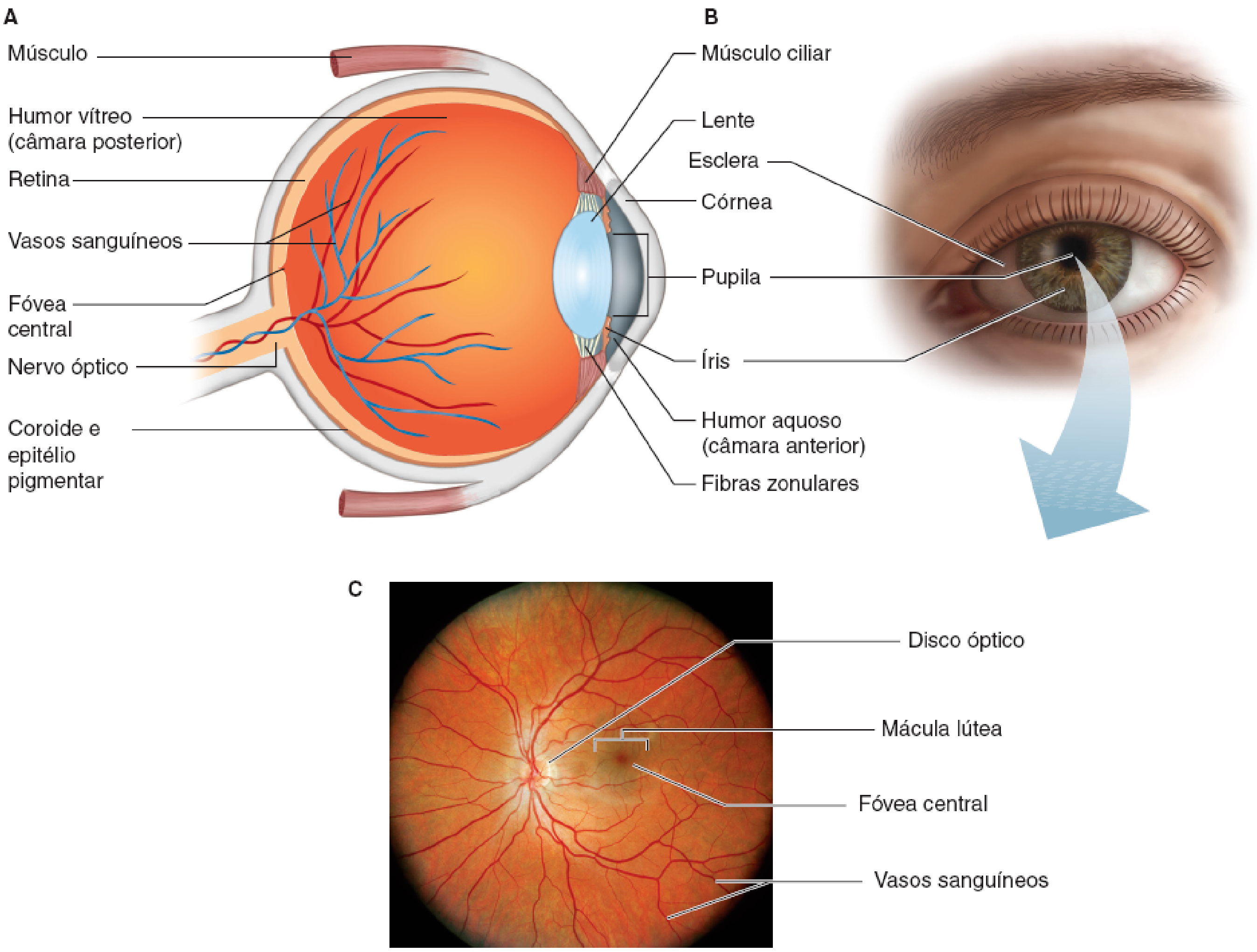


Figura 7.23 Olho humano. **A.** Corte transversal da vista lateral mostrando a estrutura interna. **B.** Vista anterior. **C.** Superfície da retina vista através da pupila com um oftalmoscópio. Os vasos sanguíneos descritos correm ao longo da parte posterior do olho na superfície da retina.

Óptica da visão

Um raio de luz pode ser representado por uma linha desenhada na direção do trajeto da onda. As ondas de luz divergem em todas as direções a partir de cada ponto de um objeto visível. Quando uma onda de luz passa do ar para um meio mais denso como vidro ou água, a onda muda de direção em um ângulo que depende da densidade do meio e o ângulo com o qual atinge a superfície (**Figura 7.24A**). Esse desvio das ondas de luz, chamado **refração**, é o mecanismo que permite a focalização de uma imagem acurada de um objeto na retina.

Quando as ondas de luz divergentes de um ponto em um objeto passam do ar para superfícies curvas da córnea e a lente do olho, são refratadas para dentro, convergindo de volta para um ponto sobre a retina (**Figura 7.24B**). A córnea tem uma função quantitativa maior do que a lente (também conhecido como cristalino) na focalização das ondas de luz. Isto ocorre porque as ondas são refratadas mais ao passar do ar para o ambiente bem mais denso da córnea do que quando passam entre espaços líquidos do olho e a lente, que têm densidade mais semelhante. Os objetos no centro do campo de visão são focados na fóvea central, com a imagem formada de cabeça para baixo e invertida da direita para a esquerda em relação à fonte original. Uma das características fascinantes do cérebro, entretanto, é que ele restaura nossa *percepção* da imagem para sua orientação adequada.

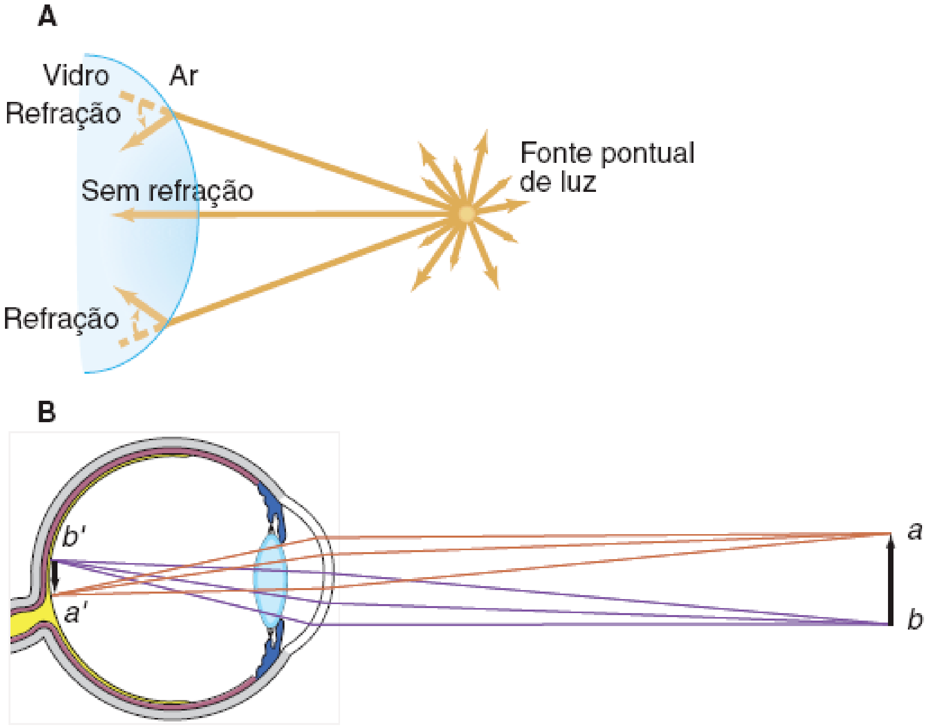


Figura 7.24 Focalização de fontes pontuais de luz. **A.** Quando raios de luz divergentes penetram em um meio denso em um ângulo com sua superfície convexa, a refração os desvia para dentro. **B.** Refração da luz pelo sistema de lente do olho. Para simplificar, mostramos a refração da luz apenas na superfície da córnea, onde ocorre a maior refração. A refração também ocorre na lente e em outros locais no olho. A luz que chega de *a* (acima) e *b* (abaixo) é desviada em direções opostas, resultando em *b′* acima de *a′* na retina.

As ondas de luz dos objetos próximos do olho atingem a córnea em ângulos maiores e têm de ser mais refratadas para convergir na retina. Embora, como já foi observado, a córnea realize a maior parte da focalização quantitativa de uma imagem na retina, todos os *ajustes* de distância são feitos por mudanças no formato da lente. Tais mudanças são parte do processo conhecido como **acomodação**.

O formato da lente é controlado pelo músculo ciliar e pela tensão que ele aplica às fibras zonulares, que conectam o músculo ciliar à lente (**Figura 7.25A**). O músculo ciliar, que é estimulado pelos nervos parassimpáticos, é circular, de modo que ele se aproxima da lente no centro à medida que se contrai. À medida que o músculo ciliar se contrai, ele diminui a tensão sobre as fibras zonulares. Por outro lado, quando o músculo ciliar relaxa, o diâmetro do anel do músculo aumenta e a tensão sobre as fibras zonulares também aumenta. Portanto, o formato da lente é alterado pela contração e pelo relaxamento do músculo ciliar. Para focar em objetos distantes, o músculo ciliar relaxa e as fibras zonulares empurram a lente para um formato achatado, oval. A contração dos músculos ciliares foca o olho para objetos próximos ao liberar a tensão sobre as fibras zonulares, que permite que a elasticidade natural da lente retorne-a para um formato mais esférico (**Figura 7.25B-D**). O formato da lente determina o degrau no qual as ondas de luz são refratadas e como elas se projetam na retina. A constrição da pupila também ocorre quando o músculo ciliar se contrai, o que ajuda a tornar mais nítida a imagem.

À medida que as pessoas envelhecem, a lente tende a perder a elasticidade, reduzindo sua capacidade de assumir um formato esférico. O resultado é um declínio progressivo na capacidade de acomodar para a visão de perto. Esta condição, conhecida como ***presbiopia***, é uma parte normal do processo de envelhecimento e é o motivo por que as pessoas em torno dos 45 anos podem começar a usar óculos de leitura ou bifocais para trabalhar de perto.

As células que compõem a maior parte da lente perdem suas organelas membranáceas internas cedo e, por isso, são transparentes, mas perdem a capacidade de se replicar. As únicas células da lente que retêm a capacidade de se dividir são as da superfície da lente e, à medida que novas células se formam, as células mais velhas começam a ficar mais profundas na lente. Com o envelhecimento, a parte central da lente se torna mais densa e rígida e pode adquirir uma coloração que progride de amarelo para preto.

A córnea, o formato da lente e o comprimento do globo ocular determinam o ponto onde os raios de luz convergem. Ocorrem defeitos na visão se o globo ocular for muito longo em relação ao poder de focalização da lente (**Figura 7.26A**). Neste caso, as imagens de objetos distantes são focalizadas em um ponto na frente da retina. Este olho ***míope*** é incapaz de ver objetos distantes com clareza. Os objetos próximos estão claros para uma pessoa com esta condição, mas sem o arredondamento normal da lente que ocorre pela acomodação. Em contrapartida, se o olho for muito curto para a lente, as imagens dos objetos próximos são focadas atrás da retina (**Figura 7.26B**). Este olho ***hipermetrope (ou hiperope)***; embora uma pessoa com esta condição tenha visão de perto ruim, os objetos distantes podem ser vistos se o reflexo de acomodação for ativado para aumentar a curvatura da lente. Estes defeitos visuais são corrigidos facilmente pela manipulação da refração da luz que penetra no olho. A Figura 7.26

apresenta o uso de lentes corretivas (como óculos ou lentes de contato) para miopia ou hipermetropia. Recentemente, grandes avanços na cirurgia refrativa envolvem remodelar a córnea com o uso de *laser*.

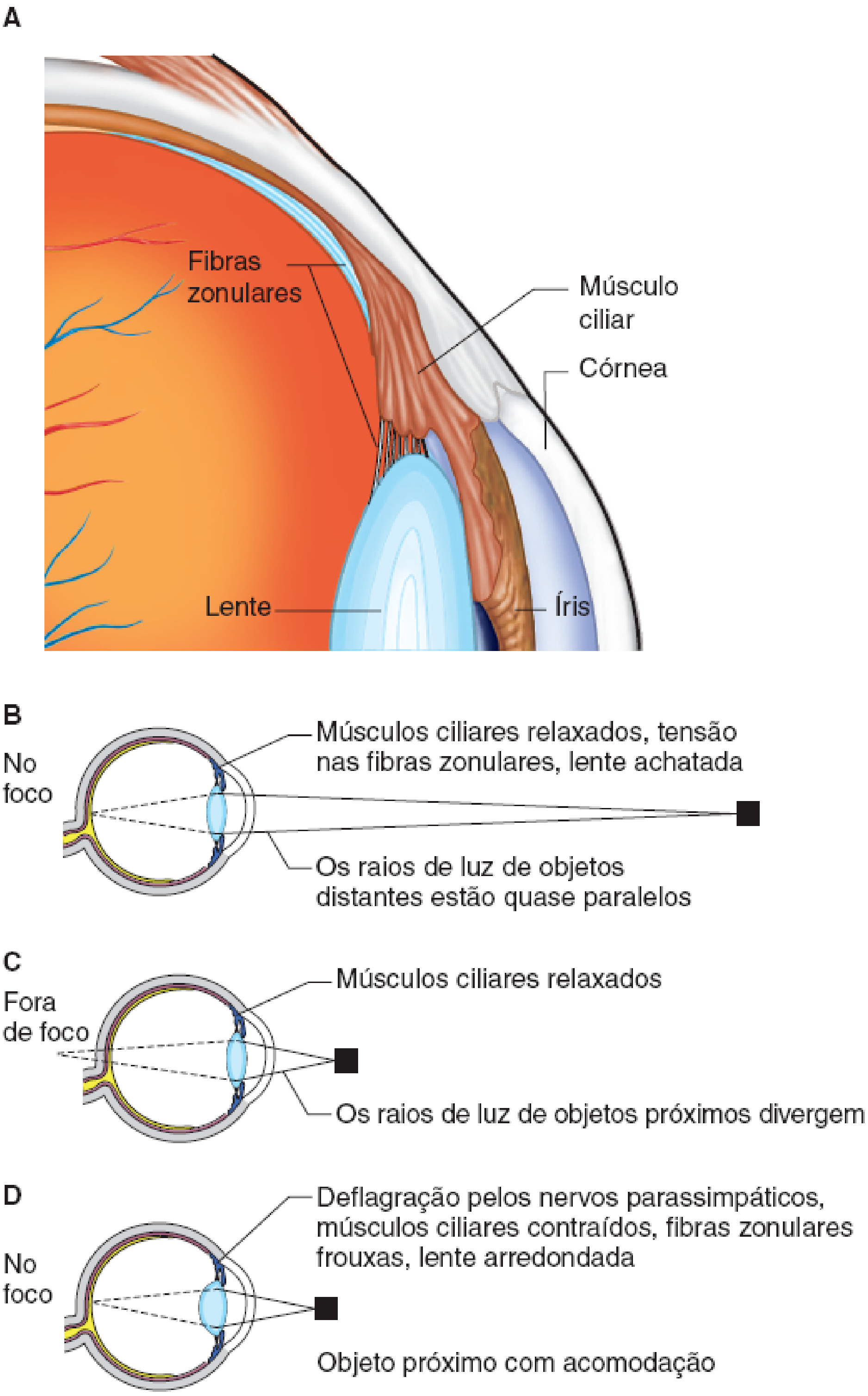


Figura 7.25 A. Músculo ciliar, fibras zonulares e lente do olho. **B-D.** Acomodação para a visão de perto. **B.** Raios de luz de objetos distantes estão mais paralelos e são focalizados na retina quando a lente está menos curva. **C.** Raios de luz divergentes de objetos próximos não são focalizados na retina quando os músculos ciliares estão relaxados. **D.** A acomodação aumenta a curvatura da lente, focando a imagem de objetos próximos na retina.

Também ocorrem defeitos na visão quando a lente ou a córnea não têm uma superfície esférica lisa, uma condição conhecida como ***astigmatismo***. Lentes corretivas podem compensar estas imperfeições da superfície.

Como a abertura de uma câmera pode ser variada para alterar a luz que entra, a íris regula o diâmetro da pupila. A cor da íris não é importante desde que o tecido seja opaco o suficiente para evitar a passagem de luz. A íris é composta por duas camadas de músculo liso inervadas por nervos autônomos. A estimulação dos nervos simpáticos para a íris dilata a pupila ao fazer com que as fibras musculares dispostas radialmente se contraiam. A estimulação das fibras parassimpáticas para a íris reduz o diâmetro pupilar ao fazer com que as fibras musculares que circulam a pupila se contraiam.

Estas mudanças induzidas neuralmente ocorrem em resposta a reflexos fotossensíveis integrados no mesencéfalo. A luz brilhante provoca a redução do diâmetro pupilar, que reduz a luz que entra no olho e restringe a luz à parte central da lente para uma visão mais acurada. A contração da pupila também protege a retina de dano induzido por luz muito brilhante, como os raios diretos do sol. Por outro lado, a pupila dilata na luz fraca, quando é necessária a entrada máxima de luz. Também ocorrem mudanças como resultado de emoção ou dor. Por exemplo, a ativação do sistema nervoso simpático dilata as pupilas de uma pessoa que está irritada (revisar Quadro 6.11). A resposta anormal ou ausente da pupila a mudanças na luz pode indicar dano ao mesencéfalo causado por traumatismo ou tumores.

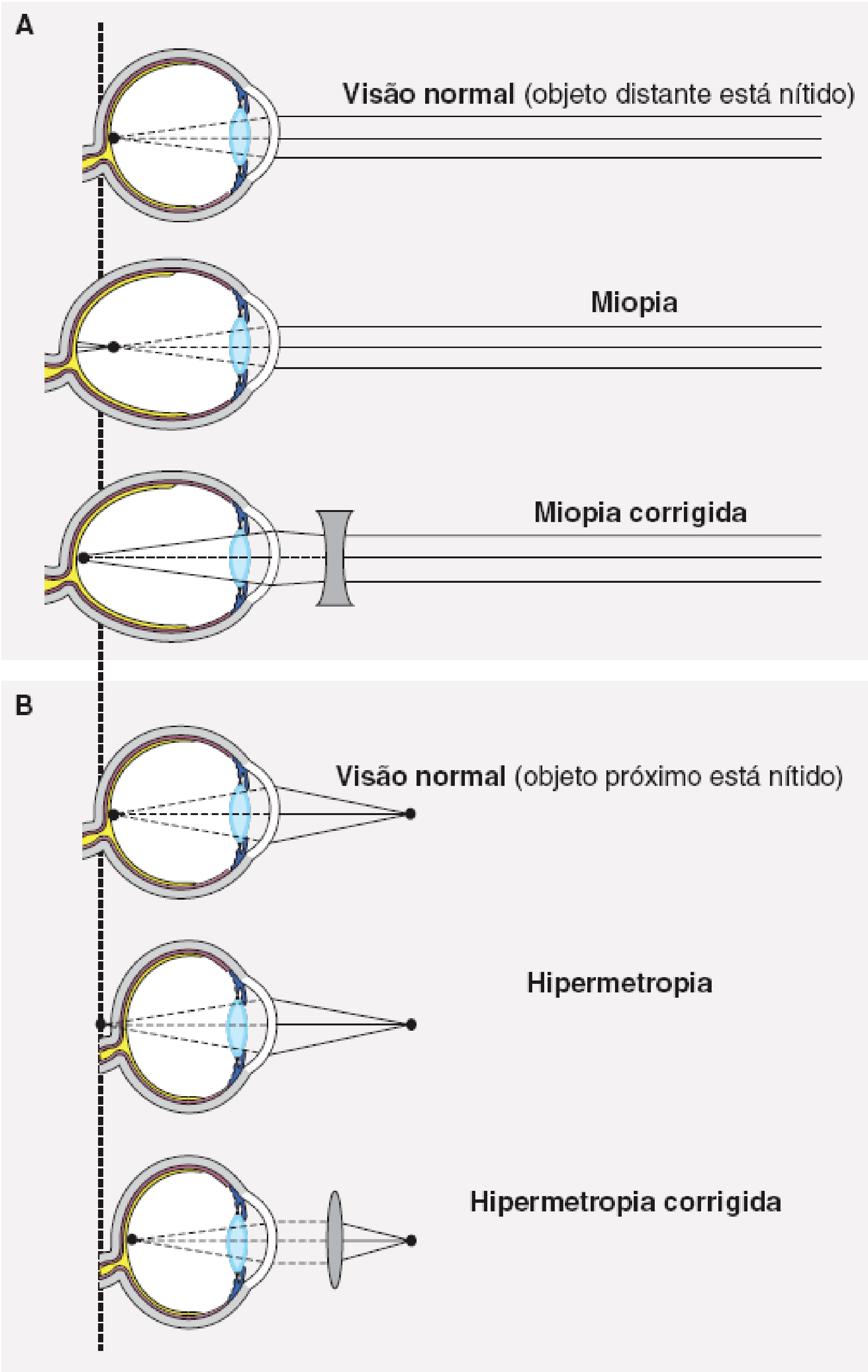


Figura 7.26 Correção de defeitos de visão. **A.** Miopia. **B.** Hipermetropia.

Células fotorreceptoras e fototransdução

A retina, uma extensão do SNC, contém fotorreceptores e vários outros tipos de células que atuam na transdução das ondas de luz em informação visual (**Figura 7.27**).

Estrutura dos fotorreceptores. As células fotorreceptoras têm uma extremidade ou **segmento externo**, composto por camadas sobrepostas de membranas chamadas de **discos**. Os discos abrigam o maquinário molecular que responde à luz. Os fotorreceptores também têm um **segmento interno**, com mitocôndrias e outras organelas e uma terminação sináptica que conecta

o fotorreceptor a outros neurônios na retina. Os dois tipos de fotorreceptores são chamados de **bastonetes** e **cones** por causa do formato dos seus segmentos externos fotossensíveis. Nos cones, os discos fotossensíveis são formados a partir de dobras internas da membrana plasmática da superfície, enquanto nos bastonetes, as membranas de disco são estruturas intracelulares. Os bastonetes são extremamente sensíveis e respondem a níveis muito baixos de iluminação, enquanto os cones são bem menos sensíveis e respondem apenas à luz brilhante.

Note que as partes sensíveis à luz das células fotorreceptoras ficam voltadas *opostamente* à luz que chega e esta deve passar por todas as camadas celulares da retina antes de alcançar e estimular os fotorreceptores. Uma especialização incrível da retina dos vertebrados evita que os raios de luz sejam bloqueados ou dispersos à medida que passam por estas camadas. Aproximadamente 20% do volume da retina é tomado por células gliais chamadas **células de Müller** (não apresentadas na Figura 7.27). Estas células alongadas e afuniladas abarcam a distância da superfície interna da retina diretamente até os fotorreceptores, com uma abundância estimada de 1:1 com cones e 1 para 10 bastonetes. Além de fornecer suporte metabólico para os neurônios da retina e mediar a degradação do neurotransmissor, parecem atuar de modo semelhante a cabos de fibra óptica ao levar os raios de luz através das camadas de retina diretamente para as células fotorreceptoras.

Duas camadas pigmentadas, a coroide e o **epitélio pigmentado** da parte posterior da retina, absorvem raios de luz que não passam ao lado dos fotorreceptores. Este fenômeno evita a reflexão e a dispersão dos fótons de volta pelos bastonetes e cones, o que deixaria a imagem borrada.

Absorção da luz pelos fotorreceptores. Os fotorreceptores têm moléculas chamadas **fotopigmentos**, que absorvem luz. A **rodopsina** é um fotopigmento único na retina para os bastonetes e também existem fotopigmentos únicos para cada um dos três diferentes tipos de cones. Os fotopigmentos consistem em proteínas ligadas à membrana chamada **opsinas** ligadas a uma molécula **cromófora**. O cromóforo em todos os tipos de fotopigmentos é o **retinal**, um derivado da vitamina A. Esta é a parte do fotopigmento que é fotossensível. A opsina em cada um dos fotopigmentos é diferente e se liga ao cromóforo de forma diferente. Graças a isto, cada fotopigmento absorve luz mais efetivamente em uma parte específica do espectro visível. Por exemplo, o fotopigmento encontrado em um tipo de cone absorve a luz mais efetivamente em comprimentos de onda longos (designados como cones “vermelhos”), enquanto outro absorve comprimentos de onda curtos (cones “azuis”).

Os discos membranosos do segmento externo estão “empilhados” perpendicularmente ao trajeto dos raios de luz que penetram no olho. Este arranjo em camadas maximiza a área superficial da membrana, uma relação entre estrutura e função que é um princípio geral da fisiologia observável em muitos sistemas orgânicos. Na verdade, cada fotorreceptor contém mais de um bilhão de moléculas de fotopigmento, constituindo assim uma “armadilha” extremamente efetiva para a luz.

Transdução sensorial nos fotorreceptores. O fotorreceptor é singular porque é o único tipo de célula sensorial que está relativamente despolarizado (cerca de –35 mV) quando em repouso (ou seja, no escuro) e *hiperpolarizado* (para cerca de –70 mV) em resposta a seu estímulo adequado. A **Figura 7.28** mostra os mecanismos envolvidos na mediação destas mudanças de potencial de membrana. Na ausência da luz, a ação da enzima **guanilil ciclase** converte GTP em uma concentração intracelular elevada do segundo mensageiro, GMP cíclico (cGMP). O cGMP mantém abertos os canais de cátion acionados por ligante do segmento externo e isso resulta em um influxo persistente de Na^+ e Ca^{2+}. Assim, no escuro, as concentrações de cGMP são elevadas e a célula fotorreceptora é mantida em um estado relativamente despolarizado.

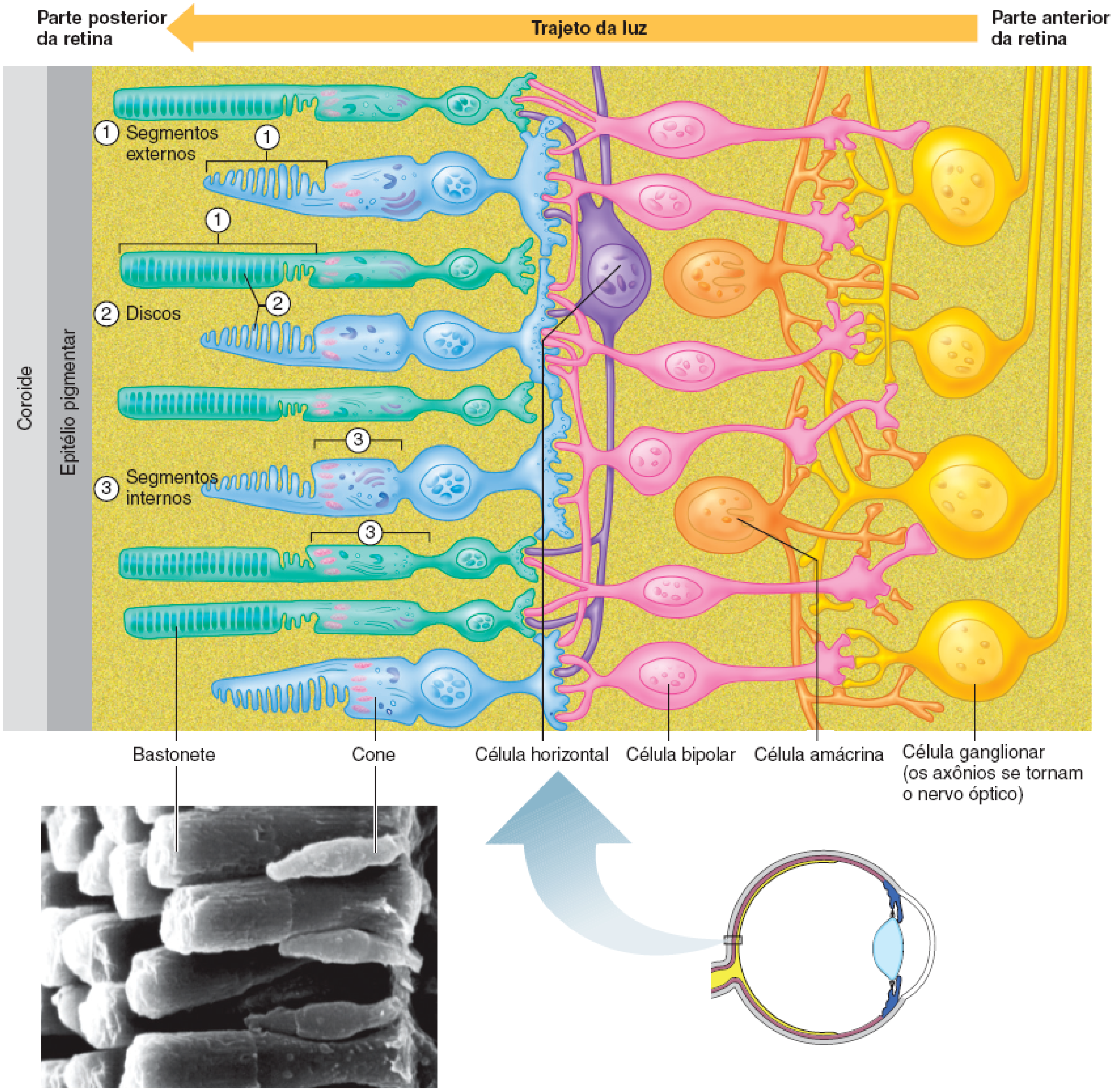


Figura 7.27 Organização da retina. A luz penetra pela córnea e passa pelo humor aquoso, pela pupila, pelo humor vítreo e pela superfície frontal da retina antes de alcançar as células fotorreceptoras. As membranas com proteínas fotossensíveis formam discos bem-definidos nos bastonetes, mas são contínuas com a membrana plasmática nos cones, o que explica a aparência de pente destas células. As células horizontais e amácrinas, mostradas aqui em roxo e laranja, fornecem integração lateral entre os neurônios da retina. As células de Müller, não representadas aqui, são células gliais afuniladas, que atuam como vias ópticas para a luz a partir da superfície anterior da retina até os fotorreceptores. Na parte esquerda inferior está uma micrografia eletrônica de varredura de bastonetes e cones. Redesenhada de Dowling e Boycott.

Quando a luz de um comprimento de onda adequado atinge uma célula fotorreceptora, uma cascata de eventos resulta em hiperpolarização da membrana celular do fotorreceptor. As moléculas de retinal na membrana do disco adotam uma nova conformação induzida pela absorção de energia dos fótons e se dissociam da opsina. Isso, por sua vez, modifica o formato da proteína opsina e promove a interação da opsina com uma proteína chamada **transducina** que pertence à família de proteínas G (ver Capítulo 5). A transducina ativa a enzima **cGMP fosfodiesterase**, que degrada rapidamente o cGMP. A redução da concentração de cGMP citoplasmático permite que os canais de cátions se fechem e a perda da corrente despolarizante possibilita a hiperpolarização do potencial de membrana. Após sua ativação pela luz, o retinal retorna para seu formato em repouso e é reassociado com a opsina por um mecanismo mediado por enzima.

Adaptação dos fotorreceptores. Se você se deslocar de um lugar com luz do sol para um ambiente escuro, ocorre uma "cegueira" temporária até que os fotorreceptores apresentem **adaptação ao escuro**. Nos níveis baixos de iluminação do ambiente escuro, a visão só pode ser suprida pelos bastonetes, que têm maior sensibilidade do que os cones. Durante a exposição à luz clara, entretanto, a rodopsina nos bastonetes já foi completamente ativada e o retinal está dissociado da opsina, tornando os

bastonetes insensíveis a outra estimulação de luz. A rodopsina não consegue responder plenamente até ser restaurada ao seu estado de repouso pela reassociação enzimática do retinal com a opsina, um processo que requer vários minutos. Obter vitamina A suficiente da dieta é essencial para a boa visão noturna porque ela fornece o cromóforo retinal para rodopsina.

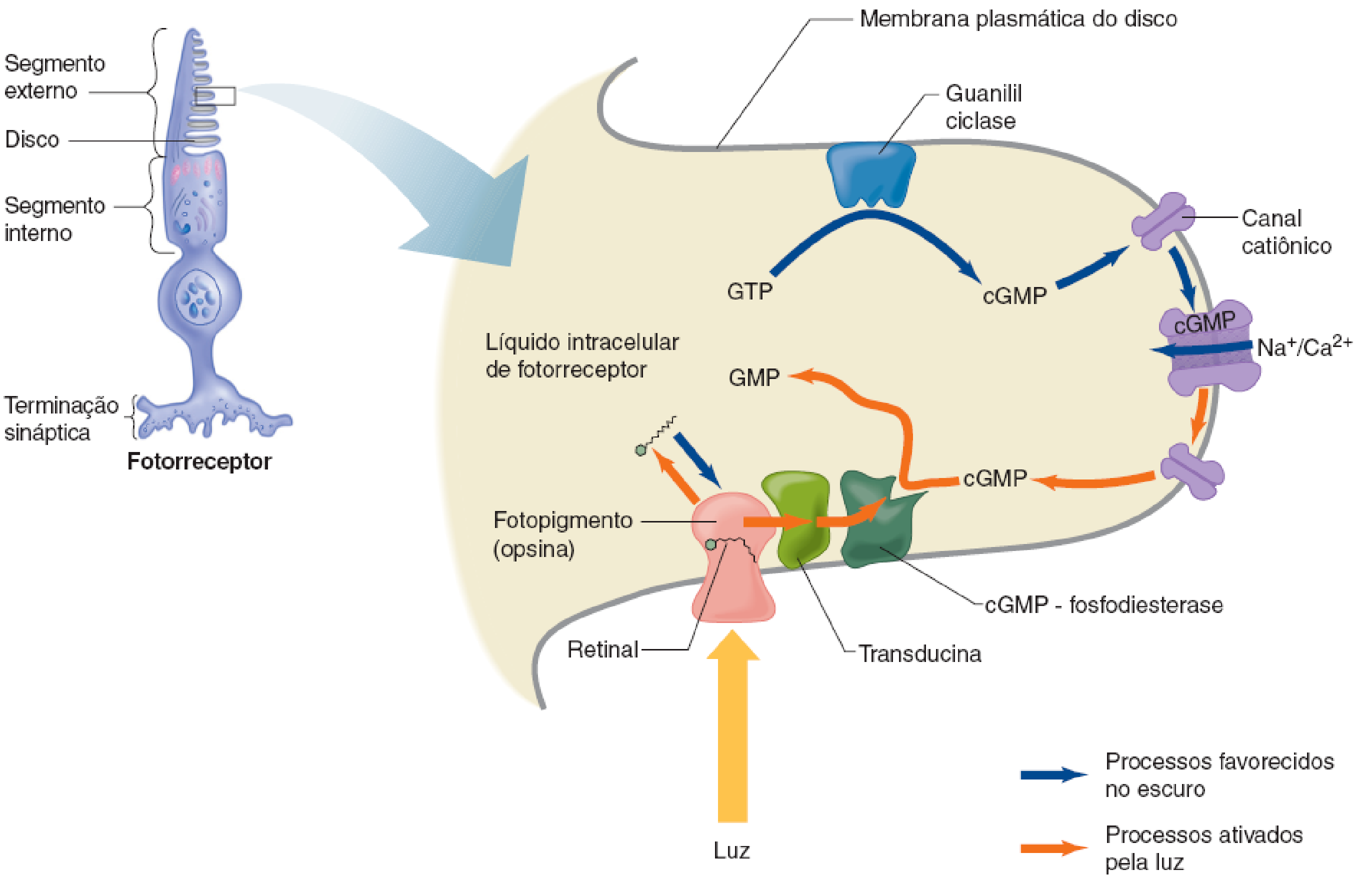


Figura 7.28 Fototransdução em um cone. Na ausência de um estímulo luminoso, o cGMP se liga aos canais de cátions e os abre. Quando a luz atinge o cromóforo (retinal) do fotopigmento, ele muda a conformação e se dissocia da opsina. Como resultado, a cGMP fosfodiesterase na membrana do disco é estimulada, reduz o cGMP e então fecha os canais de cátions. Para simplificar, as proteínas são apresentadas bem espaçadas na membrana. Na verdade, todas estas proteínas são densamente intercaladas na membrana do disco do cone. A fototransdução nos bastonetes é basicamente idêntica, exceto que os discos membranosos estão no citosol da célula (ver Figura 7.27) e os canais iônicos acionados por cGMP estão na membrana superficial em vez de nas membranas de disco.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Explique por que um sintoma precoce da deficiência da vitamina A é o comprometimento da visão noturna (com frequência chamada de cegueira noturna).

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A **adaptação à luz** ocorre quando a pessoa sai de um local escuro para um local claro. Inicialmente, o olho é extremamente sensível à luz à medida que os bastonetes são ativados e a imagem visual é clara demais e o contraste não é bom. Entretanto, a rodopsina logo é inativada à medida que o retinal se dissocia da rodopsina. Enquanto a pessoa permanecer no local iluminado, os bastonetes não respondem e apenas os cones menos sensíveis atuam e a imagem é distinta e não é brilhante demais.

Vias neurais da visão

As características distintas da imagem visual são transmitidas pelo sistema visual por múltiplas vias paralelas. A via neural da visão começa com os bastonetes e cones. Acabamos de descrever em detalhes como a existência ou não de luz influencia o potencial da membrana celular do fotorreceptor e agora vamos analisar como esta informação é codificada, processada e transmitida para o cérebro.

Células bipolares e ganglionares. Os sinais luminosos são convertidos em potenciais de ação por meio da interação dos fotorreceptores com as **células bipolares** e as **células ganglionares**. Os fotorreceptores e as células bipolares sofrem apenas respostas graduadas porque não têm os canais iônicos regulados por voltagem que medeiam os potenciais de ação em outros tipos de neurônios (revise a Figura 6.19). As células ganglionares, entretanto, têm esses canais iônicos e são as primeiras células na via onde os potenciais de ação podem ser iniciados. Os fotorreceptores interagem com as células bipolares e ganglionares de duas formas distintas, designadas como “vias LIGA” e “vias DESLIGA”. Em ambas as vias, os fotorreceptores são despolarizados na ausência de luz, fazendo com que o neurotransmissor glutamato seja liberado nas células bipolares. A luz que atinge os

fotorreceptores em qualquer das duas vias hiperpolariza os fotorreceptores, resultando na redução da liberação de glutamato nas células bipolares. Duas diferenças básicas nas duas vias são (1) as células bipolares da via LIGA despolarizam espontaneamente na ausência de estímulo, enquanto as células bipolares da via DESLIGA hiperpolarizam na ausência de aporte e (2) os receptores de glutamato das células bipolares da via LIGA são inibitórios, enquanto os receptores de glutamato das células bipolares da via DESLIGA são excitatórios. O resultado efetivo é que as duas vias respondem exatamente de modo oposto na presença e na ausência de luz (**Figura 7.29**).

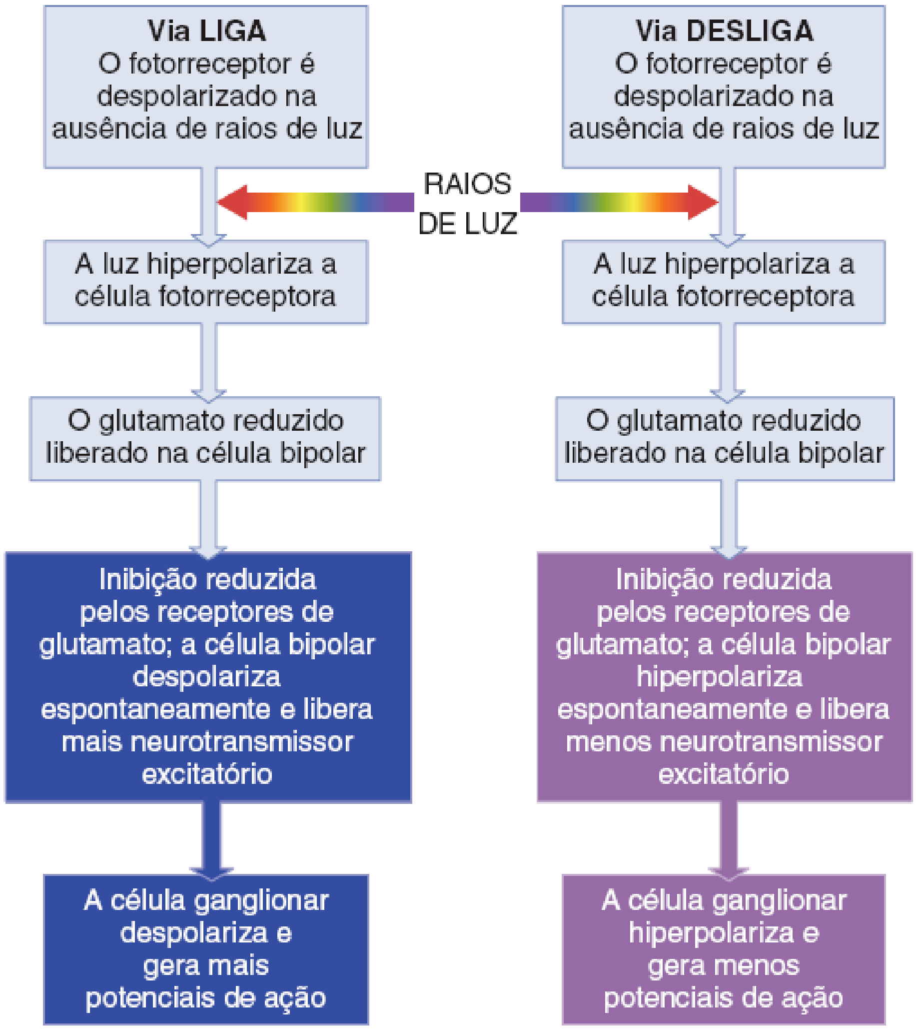


Figura 7.29 Efeitos da luz na sinalização das células ganglionares da via LIGA e as células ganglionares da via DESLIGA.

O glutamato liberado nas células bipolares da via LIGA se liga a receptores metabotrópicos que provocam a degradação enzimática de cGMP, que hiperpolariza as células bipolares por meio de um mecanismo semelhante ao que ocorre quando a luz atinge uma célula fotorreceptora. Quando as células bipolares são hiperpolarizadas, elas são impedidas de liberar neurotransmissor excitatório para suas células ganglionares associadas. Assim, na ausência de luz, as células ganglionares da via LIGA não são estimuladas a disparar potenciais de ação. Estes processos se invertem, entretanto, quando a luz atinge os fotorreceptores: a liberação de glutamato pelos fotorreceptores diminui, as células bipolares da via LIGA despolarizam, o neurotransmissor excitatório é liberado, as células ganglionares são despolarizadas e uma frequência maior de potenciais de ação se propaga para o cérebro.

As células bipolares da via DESLIGA têm receptores inotrópicos de glutamato que são canais de cátion não seletivos que despolarizam as células bipolares quando o glutamato se liga. A despolarização destas células bipolares as estimula a liberar neurotransmissor excitatório nas suas células ganglionares associadas, estimulando-as a disparar potenciais de ação. Assim, a via DESLIGA gera potenciais de ação na ausência de luz e a reversão destes processos inibe os potenciais de ação quando a luz atinge os fotorreceptores. A coexistência destas vias LIGA e DESLIGA em cada região da retina melhora muito a resolução da imagem ao aumentar a capacidade do cérebro de perceber o contraste nas margens ou bordas.

Processamento dos sinais pela retina. A estimulação das células ganglionares é muito mais complexa do que foi descrito – uma parte significativa de processamento de sinal ocorre na retina antes de os potenciais de ação realmente se deslocarem para o cérebro. As sinapses entre fotorreceptores, células bipolares e as células ganglionares são interconectadas por uma camada de **células horizontais** e uma camada de **células amácrinas**, que passam informações entre as áreas adjacentes da retina (ver Figura 7.27). Além disso, a retina é caracterizada por grande convergência, muitos fotorreceptores conseguem fazer sinapse em cada

célula bipolar, e muitas células bipolares fazem sinapse em uma única célula ganglionar. A intensidade de convergência varia dependendo do tipo de fotorreceptor e da região da retina. Até 100 bastonetes convergem para uma única célula bipolar nas regiões periféricas da retina, enquanto na região da fóvea apenas um ou alguns cones fazem sinapse em uma célula bipolar. Como resultado deste processamento do sinal retinal, as células ganglionares individuais respondem diferentemente às várias características das imagens visuais, como cor, intensidade, forma e movimento.

Campos receptivos das células ganglionares. A convergência de aportes provenientes de fotorreceptores e as interconexões complexas das células na retina significam que cada célula ganglionar carreia informações codificadas provenientes de um campo receptivo na retina. Os campos receptivos na retina têm características diferentes dos campos no sistema somatossensorial. Se fossem projetados pontos de luz na retina e ao mesmo tempo fosse feito um registro em uma célula ganglionar, seria constatado que o campo receptivo dessa célula é redondo. Além disso, a resposta da célula ganglionar poderia exibir frequência aumentada ou reduzida de potenciais de ação, dependendo da localização do estimulo dentro daquele único campo. Por causa dos diferentes aportes das vias da célula bipolar para a célula ganglionar, cada campo receptivo tem um cerne interno ("centro") que responde diferentemente da área que o circunda (o " entorno"). Podem existir células ganglionares do tipo "centro LIGA/entorno DESLIGA" ou "centro DESLIGA/entorno LIGA", chamadas assim porque as respostas são a despolarização (*ON*) ou hiperpolarização (*OFF*) nas duas áreas do campo (**Figura 7.30**). A utilidade desta organização é que a existência de uma clara margem entre as áreas "LIGA" "DESLIGA" do campo receptivo aumenta o contraste entre a área que está recebendo a luz e a área ao redor, aumentando a acuidade visual. Como resultado, boa parte do processamento de informações ocorre neste estágio inicial da via sensorial.

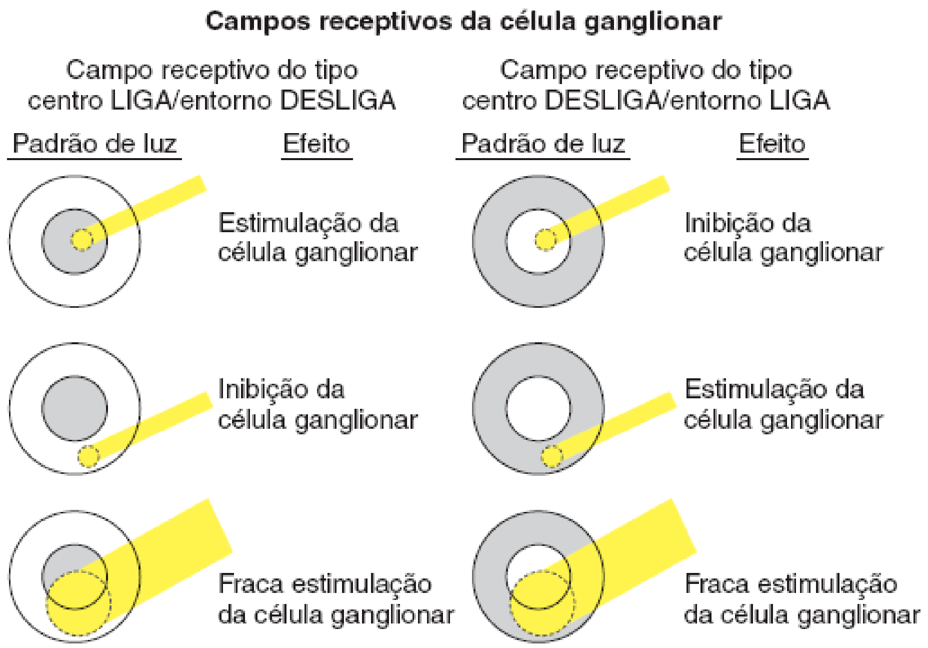


Figura 7.30 Os tipos de campos receptivos da célula ganglionar. As células ganglionares do tipo centro LIGA/entorno DESLIGA são estimuladas quando um ponto de luz atinge o centro do campo receptivo e são inibidas quando a luz atinge a área circundante. O oposto ocorre nas células ganglionares do tipo centro DESLIGA/entorno LIGA. Em cada caso, a luz que atinge as duas regiões leva à ativação intermediária devido a influências de compensação. Isto é um exemplo de inibição lateral e acentua a detecção das margens de um estímulo visual, aumentando assim a acuidade visual.

Produção das células ganglionares. Os axônios das células ganglionares formam o nervo óptico, que é o nervo craniano II (**Figura 7.31A**). Os dois nervos ópticos se encontram na base do crânio para formar o **quiasma óptico**, onde alguns dos axônios cruzam e viajam dentro dos **tratos ópticos** para o lado oposto do cérebro, fornecendo aos dois hemisférios cerebrais as informações (*input*) de cada olho.

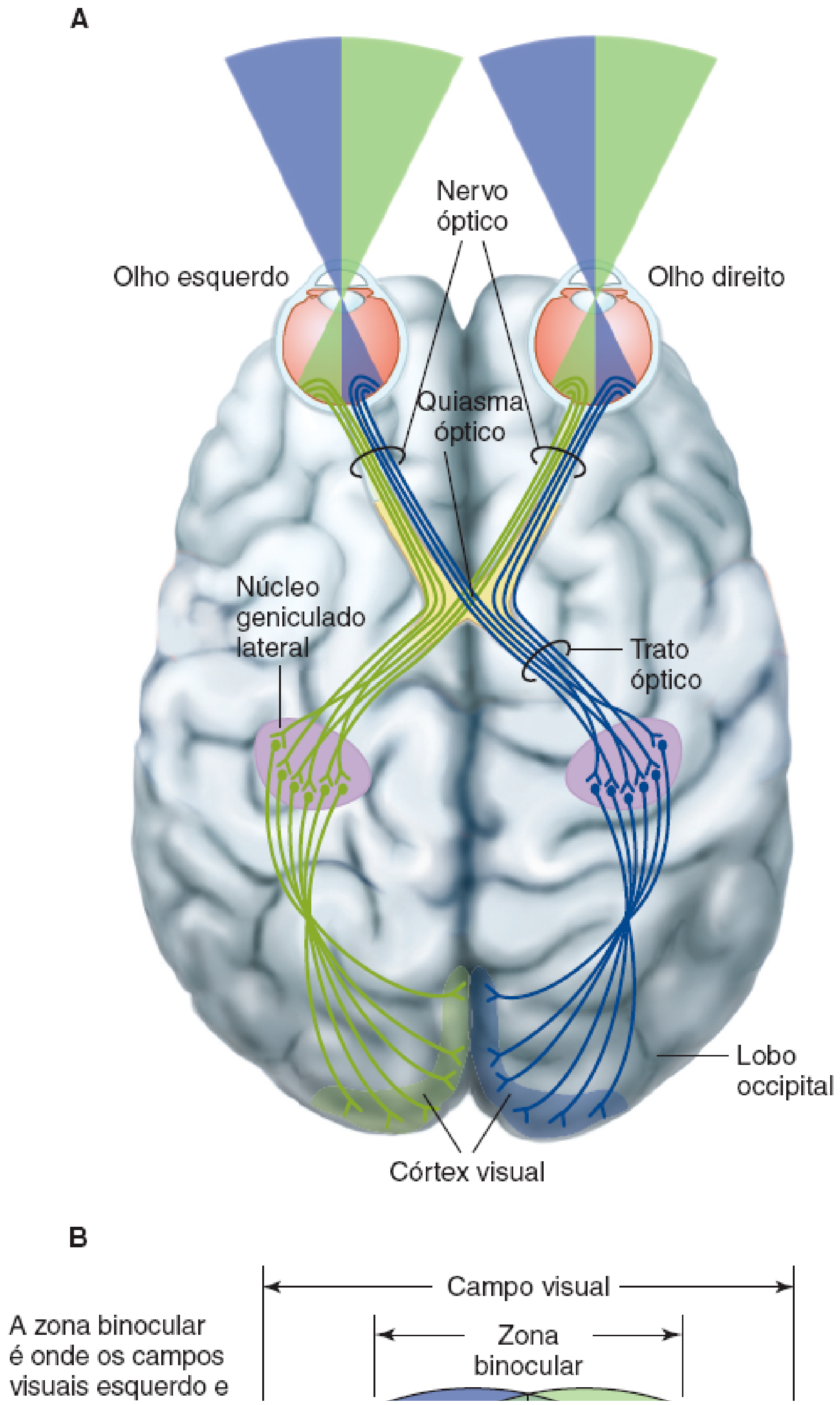
Quando os olhos estão abertos, as regiões externas do campo visual total são percebidas por apenas um olho (zonas da **visão monocular**). Na parte central, os campos dos dois olhos se sobrepõem (a zona da **visão binocular**) (**Figura 7.31B**). A capacidade de comparar informações superpostas oriundas dos dois olhos nesta região central permite a percepção de profundidade e melhora nossa capacidade de julgar as distâncias.

O processamento paralelo de informações continua durante todo o trajeto até o córtex cerebral e neste até atingir os mais altos estágios de redes neurais visuais. As células nesta via respondem a sinais elétricos que são gerados inicialmente pela resposta dos fotorreceptores à luz. As fibras do nervo óptico se projetam para várias estruturas no cérebro, com o maior número passando pelo tálamo (especificamente no núcleo geniculado lateral do tálamo, ver Figura 7.31), onde as informações (cor, intensidade, formato, movimento etc.) de diferentes tipos de célula ganglionar são mantidas em separado. Além do aporte proveniente da retina, muitos neurônios do núcleo geniculado lateral também recebem aporte (*input*) da formação reticular do tronco encefálico e informações

retransmitidas do córtex visual (a área visual primária do córtex cerebral). Esses aportes não retinianos conseguem controlar a transmissão de informações da retina para o córtex visual e estariam envolvidos na nossa capacidade de desviar a atenção entre visão e outras modalidades sensoriais associadas à visão.

O núcleo geniculado lateral envia potenciais de ação para o córtex visual (ver Figura 7.31). Diferentes aspectos das informações visuais persistem nas vias paralelas codificadas pelas células ganglionares, depois são processadas simultaneamente em várias vias independentes em partes distintas do córtex cerebral antes de serem reintegradas para produzir a sensação consciente de luz e as percepções associadas com elas. As células das vias visuais são organizadas para lidarem com informações sobre linha, contraste, movimento e cor. Elas não formam, entretanto, uma imagem no cérebro, mas apenas geram um padrão espacial e temporal de atividade elétrica que *é percebido* como uma imagem visual.

Mencionamos anteriormente que alguns neurônios da via visual projetam-se para outras regiões do cérebro além do córtex visual. Por exemplo, uma classe recém-descoberta de células ganglionares contendo um pigmento semelhante a opsina chamada **melanopsina** leva informação visual para um núcleo no hipotálamo chamado de **núcleo supraquiasmático**, que fica logo acima do quiasma óptico e funciona como parte do “relógio biológico”. Parece que a informação sobre o ciclo diário de *intensidade* de luz a partir destas células ganglionares é usada para atrelar este relógio neurológico para 1 dia de 24 h – o ritmo circadiano (revise a Figura 1.10). Outra informação visual passa para o tronco encefálico e o cerebelo, onde é usada na coordenação dos movimentos dos olhos e cabeça, fixação do olhar e mudança do tamanho da pupila.



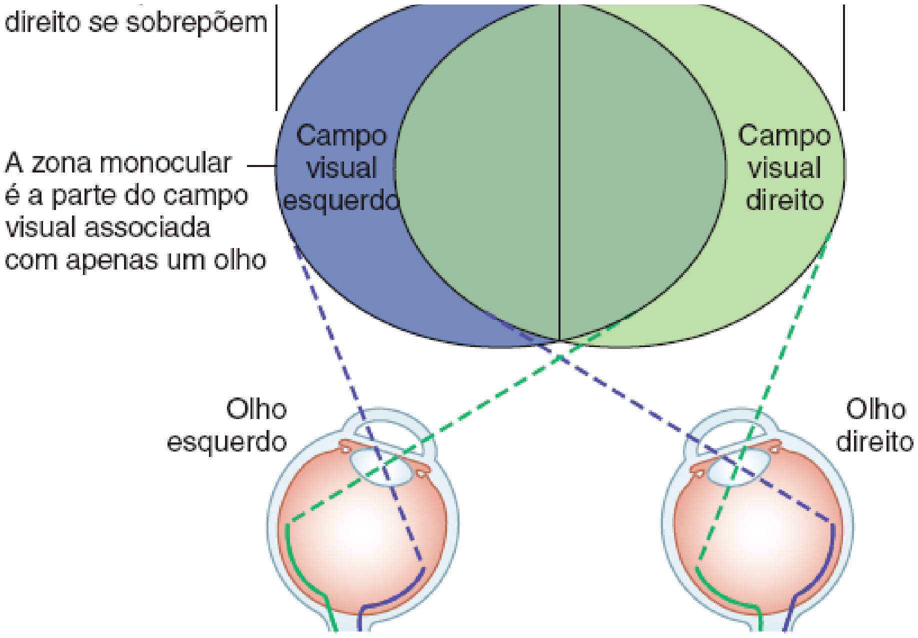


Figura 7.31 Vias e campos visuais. **A.** As vias visuais vistas por cima mostram como as informações visuais de cada campo do olho são distribuídas para o córtex visual dos dois lobos occipitais. **B.** Sobreposição dos campos visuais dos dois olhos cria uma zona binocular de visão, que permite a percepção de profundidade e distância.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Três pacientes sofreram destruição de diferentes partes da sua via visual. O paciente 1 perdeu o trato óptico direito, o paciente 2 perdeu as fibras nervosas que cruzam no quiasma óptico e o paciente 3 perdeu o lobo occipital esquerdo. Desenhe uma figura do que cada pessoa perceberia por cada olho quando olhasse para uma parede branca.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Visão colorida

As cores que percebemos estão relacionadas com os comprimentos de onda de luz que os pigmentos nos objetos do nosso mundo visual refletem, absorvem ou transmitem. Por exemplo, um objeto aparece vermelho porque ele absorve comprimentos de onda mais curtos (azul) enquanto simultaneamente reflete os comprimentos de onda mais longos (vermelho). A luz percebida como branca é uma mistura de todos os comprimentos de onda e o preto é a ausência de toda luz.

A visão colorida começa com a ativação de fotopigmentos nos cones fotorreceptores. A retina humana tem três tipos de cones – um respondendo preferencialmente aos comprimentos de onda longos (os cones "L" ou "vermelhos"), um aos comprimentos de onda médios (cones "M" ou "verdes") e o outro mais bem estimulado por comprimentos de onda curtos (cones "S" ou "azuis"). Cada tipo de cone é excitado em uma faixa de comprimentos de onda, com a maior resposta ocorrendo próximo do centro daquela faixa. Para qualquer comprimento de onda da luz, os três tipos de cones são excitados em diferentes graus (**Figura 7.32**). Por exemplo, em resposta à luz do comprimento de onda 531 nm, os cones verdes respondem maximamente, os cones vermelhos menos e os cones azuis, não. Nossa sensação de tom de verde neste comprimento de onda depende das entradas relativas destes três tipos de cones e da comparação feita pelas células de maior hierarquia no sistema visual.

As vias para a visão em cores seguem as vias que a Figura 7.31 descreve. As células ganglionares de um tipo respondem a uma ampla faixa de comprimentos de onda. Em outras palavras, elas recebem entrada de todos os três tipos de cones, e não sinalizam uma cor específica, mas o brilho geral. As células ganglionares de um segundo tipo codificam cores específicas. Estas últimas células também são chamadas de **células de cor oponente** porque têm uma entrada excitatória a partir de um tipo de receptor de cone e uma entrada inibidora de outro receptor. Por exemplo, a célula na **Figura 7.33** aumenta sua taxa de disparo enquanto está vendo uma luz azul, mas reduz a taxa quando uma luz amarela substitui a azul. A célula fornece uma resposta fraca quando estimulada com uma luz branca porque esta luz tem ambos os comprimentos de onda, azul e amarelo. Também existem outros padrões mais complicados. A saída destas células é registrada por múltiplos mecanismos, ainda obscuros, nos centros visuais do cérebro. Nossa capacidade de discriminar a cor também depende da *intensidade* de luz que atinge a retina. Nas condições de grande luminosidade, a resposta diferencial dos cones permite uma boa visão colorida. Na luz fraca, entretanto, apenas os bastonetes altamente sensíveis são capazes de responder. Embora os bastonetes sejam ativados em uma faixa de comprimentos de onda que se sobrepõem com os que ativam os cones (ver Figura 7.32), não existe mecanismo para distinguir entre as frequências. Assim, os objetos que aparecem vividamente coloridos na luz do dia são percebidos em tons de cinza à medida que a noite cai e a iluminação se torna tão fraca que apenas os bastonetes conseguem responder.

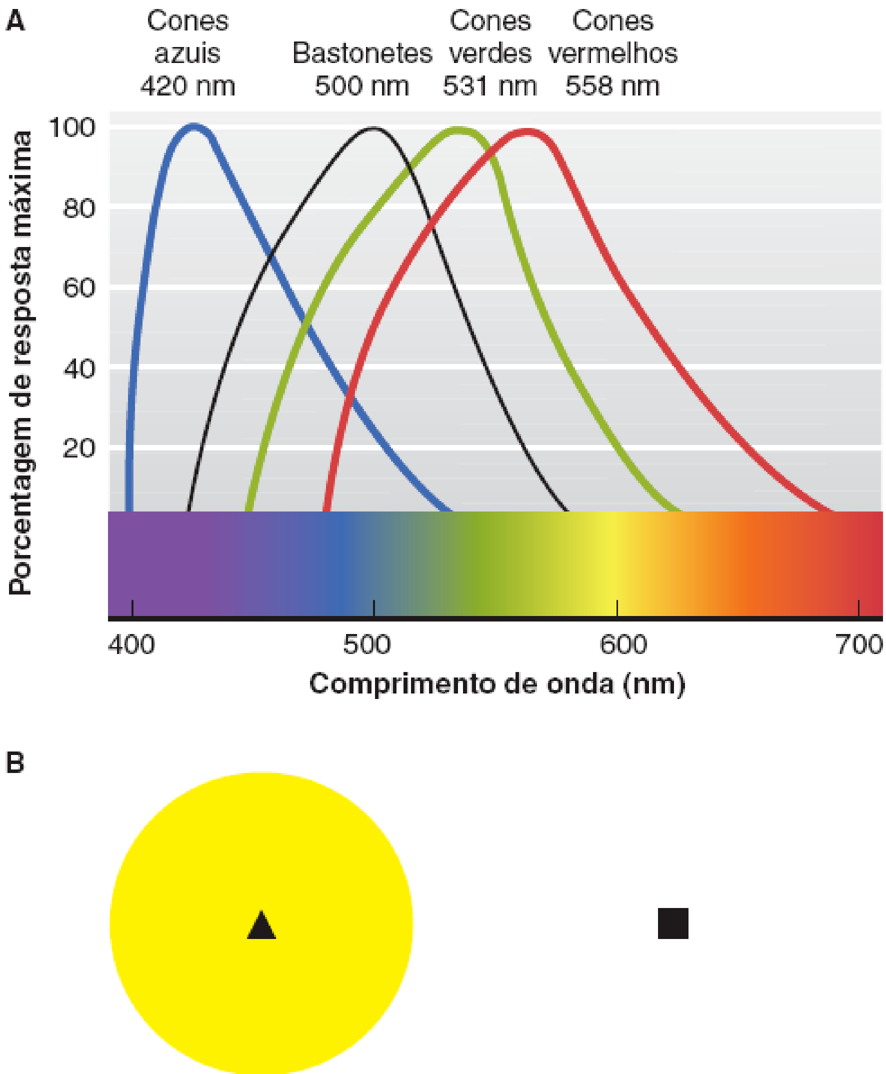


Figura 7.32 A sensibilidade dos fotopigmentos na retina humana normal. **A.** A frequência dos potenciais de ação no nervo óptico está diretamente relacionada à absorção de luz de um fotopigmento. Sob luz brilhante, os três tipos de cones respondem em diferentes faixas de frequência. Na luz fraca, apenas os bastonetes respondem. **B.** Demonstração da fadiga dos cones e pós-imagem. Fique parado e olhe para o triângulo dentro do círculo amarelo por 30 s. Então desvie seu olhar para o quadrado e espere a imagem surgir ao redor dele.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual era a cor da imagem que você viu enquanto olhava para o quadrado? Você percebeu uma cor particular?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.



Figura 7.33 Resposta a uma única célula ganglionar de cor oposta, a luz azul, amarela e branca. Redesenhada de Hubel e Wiesel.

Daltonismo

Em altas intensidades de luz, com na visão da luz do dia, a maioria das pessoas – 92% da população masculina e mais de 99% da população feminina – têm visão colorida normal. Entretanto, existem vários tipos de defeitos na visão colorida oriundos de mutações nos pigmentos do cone. A forma mais comum de ***daltonismo***, o daltonismo verde-vermelho, está presente predominantemente nos homens, afetando 1 de cada 12 homens. O daltonismo nas mulheres é muito mais raro (1 de cada 200). Os homens com o daltonismo verde-vermelho não têm os pigmentos do cone vermelho ou verde ou têm uma forma anormal destes. Assim, a discriminação entre os tons destas cores é ruim.

O daltonismo é o resultado de uma mutação recessiva em um ou mais genes que codificam os pigmentos de cor. Os genes que codificam os pigmentos dos cones vermelho e verde estão localizados muito próximo um do outro no cromossomo X, enquanto o gene que codifica o cromóforo azul está localizado no cromossomo 7. Graças a esta íntima associação dos genes vermelho e verde no cromossomo X, existe maior probabilidade de que a recombinação genética ocorra durante a meiose (ver Capítulo 17, seção A), assim eliminando ou trocando as características espectrais dos pigmentos vermelho e verde produzidos. Isto, em parte, é responsável pelo fato de que os defeitos vermelho-verde não são sempre completos e que alguns daltônicos, sob algumas condições, possam distinguir tons de vermelho e verde. Nos homens, a presença de apenas um único cromossomo X significa que um único alelo recessivo da mãe resultará em daltonismo, mesmo se a própria mãe tiver visão colorida por ter um cromossomo X normal. Isto significa que mais de 50% dos filhos dessa mulher serão daltônicos. Indivíduos com daltonismo da cor vermelho-verde não são capazes de ver o número na **Figura 7.34**.

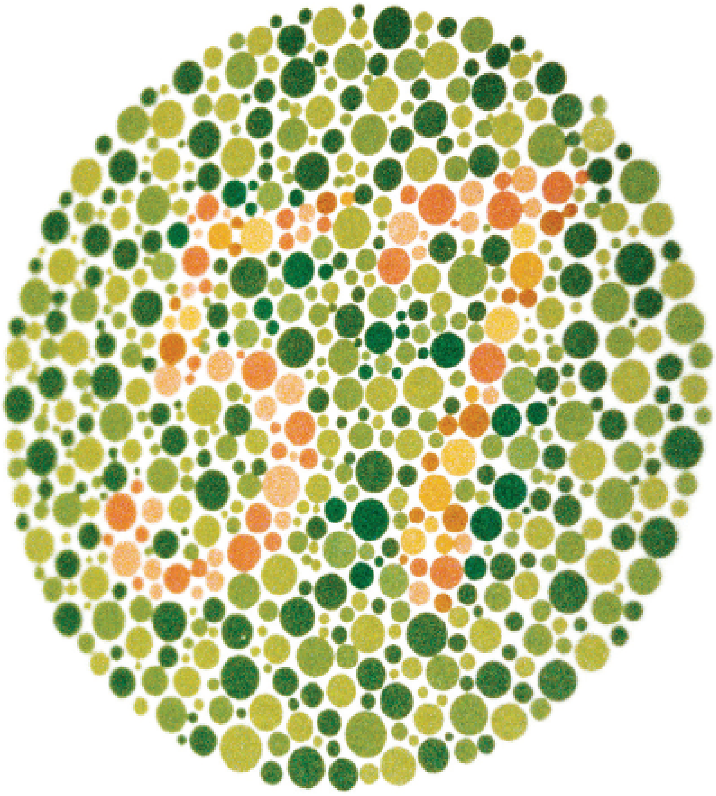


Figura 7.34 Imagem usada para testar a visão colorida vermelho-verde. Com a visão colorida normal, o número 57 é visível, mas nenhum número surge para os daltônicos das cores vermelho-verde.

Movimento dos olhos

A região da mácula lútea da retina, dentro da qual está localizada a fóvea central, é especializada em várias formas para fornecer a maior acuidade visual. Está englobada por cones densamente acondicionados com mínima convergência pelas camadas de células bipolares e ganglionares. Além disso, os raios de luz estão menos dispersos na forma para o segmento externo destes cones do que em outras regiões da retina, porque as camadas interneuronais e os vasos sanguíneos estão deslocados para as margens.

Para focar o ponto mais importante na imagem visual (o ponto de fixação) na fóvea e mantê-lo lá, o globo ocular tem de ser capaz de se mover. Seis músculos esqueléticos inseridos no lado externo de cada globo ocular (identificados na **Figura 7.35**) controlam seu movimento. Estes músculos desempenham dois movimentos básicos, rápido e lento.

Os movimentos rápidos, chamados **sacadas**, são pequenas movimentações bruscas que rapidamente trazem o olho de um ponto de fixação para outro para permitir a busca no campo visual. Além disso, as sacadas deslocam a imagem visual sobre os receptores, evitando a adaptação que resultaria do fotobranqueamento persistente dos fotorreceptores em uma dada região da retina. As sacadas também ocorrem durante determinados períodos de sono quando sonhamos, embora não se acredite que estes movimentos estejam envolvidos na “observação” das imagens dos sonhos.

Os movimentos lentos dos olhos estão envolvidos no rastreamento de objetos visuais enquanto eles se movem pelo campo visual e durante a compensação para movimentos da cabeça. Os centros de controle para estes movimentos de compensação obtêm sua informação sobre o movimento da cabeça a partir do sistema vestibular, que descreveremos rapidamente. Os sistemas de controle para os outros movimentos lentos dos olhos exigem o *feedback* contínuo da informação visual sobre o objeto em movimento.

Doenças oftálmicas comuns

Das muitas doenças oftálmicas, três são responsáveis por uma grande porcentagem de todos os graves problemas relacionados à visão humana, em particular à medida que envelhecemos. A primeira é conhecida como ***catarata***, uma opacidade da lente do olho (cristalino) consequente ao acúmulo de proteínas no tecido da lente. As cataratas são extremamente comuns após os 65 anos. À medida que a opacidade da lente progride, ocorrem significativa turvação, perda da visão noturna e dificuldade para focar objetos próximos. As cataratas estão associadas com fumo, traumatismo, uso de alguns medicamentos, hereditariedade e doenças como o diabetes melito. Como a exposição prolongada à radiação ultravioleta também pode ter efeito, muitos especialistas recomendam usar óculos escuros para atrasar o início da doença. A lente opaca pode ser removida cirurgicamente. Com a ajuda de uma lente artificial implantada ou lentes de correção compensatórias, pode-se restaurar a visão efetiva.

Uma segunda causa importante de lesão ocular é o ***glaucoma***, no qual as células da retina são danificadas como resultado de pressão intraocular aumentada. O tamanho e o formato do olho de uma pessoa, com o passar do tempo, dependem, em parte, do

volume do humor aquoso e do humor vítreo. Estes dois líquidos são incolores e permitem a transmissão de luz da frente do olho para a retina. O humor aquoso é constantemente formado por tecido vascular especial sobrejacente ao músculo ciliar e drena para um canal na frente da íris na margem da córnea. Em alguns casos, o humor aquoso se forma mais rápido do que é removido, o que resulta em aumento da pressão intraocular. O glaucoma é uma causa significativa de cegueira irreversível, mas pode ser tratado ou com medicamentos que reduzem a produção do humor aquoso ou com cirurgia a *laser* que remodela as estruturas de drenagem no olho, melhorando a remoção do humor aquoso. Suas causas são desconhecidas em muitos casos, mas o glaucoma tem sido associado a diabetes melito, alguns medicamentos, traumatismo físico ao olho e genética.

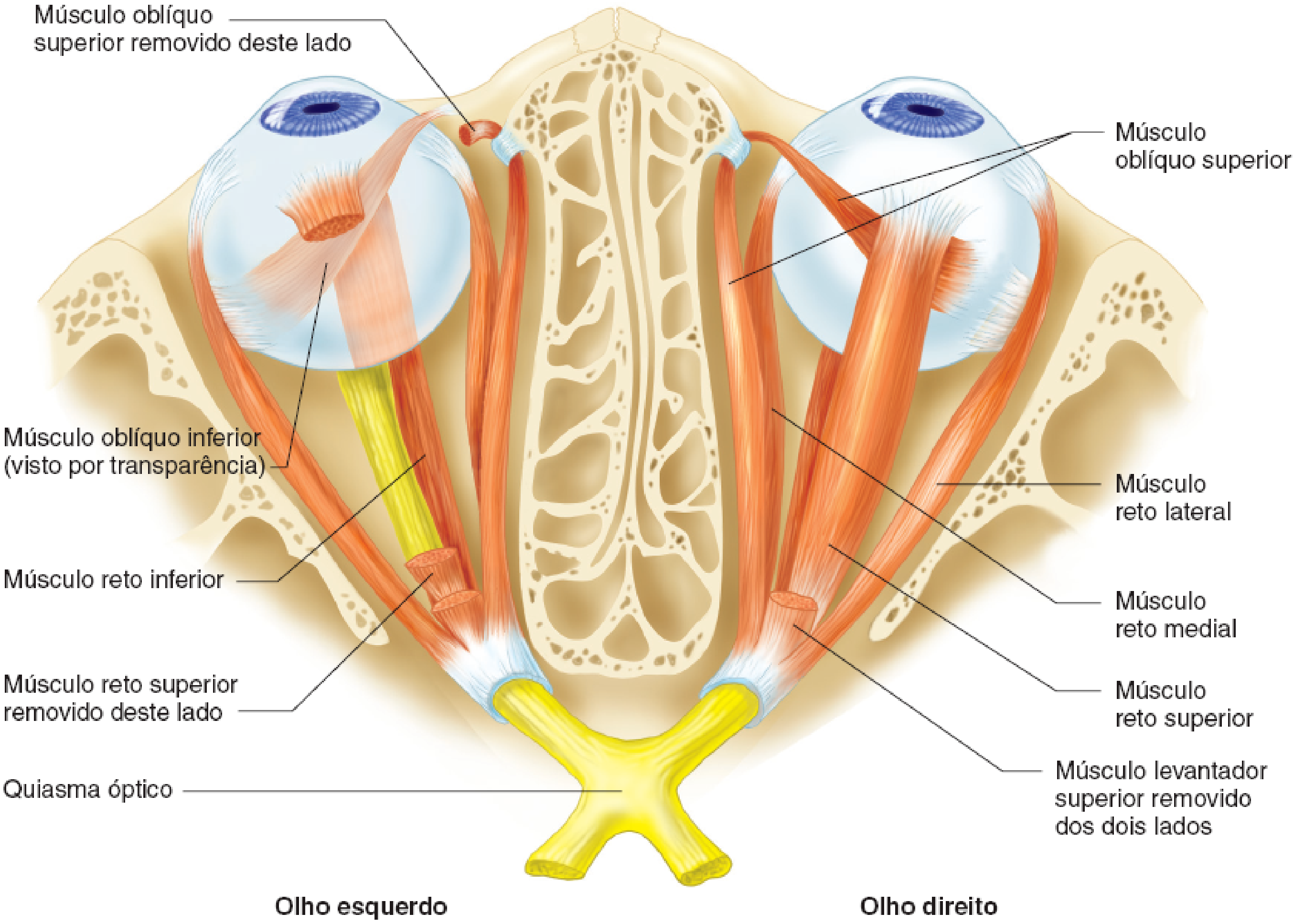


Figura 7.35 Visão superior dos músculos que movem os olhos para direcionar o olhar e fornecer convergência.

Na terceira doença oftálmica importante, a região da mácula lútea da retina torna-se comprometida em uma condição conhecida como ***degeneração macular***, resultando em um defeito caracterizado por perda da visão no centro do campo visual. A forma mais comum desta doença piora com a idade, ocorrendo em aproximadamente 30% dos indivíduos com mais de 75 anos e, portanto, é chamada de ***degeneração macular relacionada à idade (DMRI)***. As causas da DMRI ainda são desconhecidas, contudo, em alguns casos é hereditária. Como a mácula lútea contém a fóvea e o acúmulo mais denso de cones, a DMRI está associada com a perda da acuidade visual e da visão em cores. Os tratamentos para DMRI são basicamente experimentais até o momento e têm se mostrado difíceis.

7.7 Audição

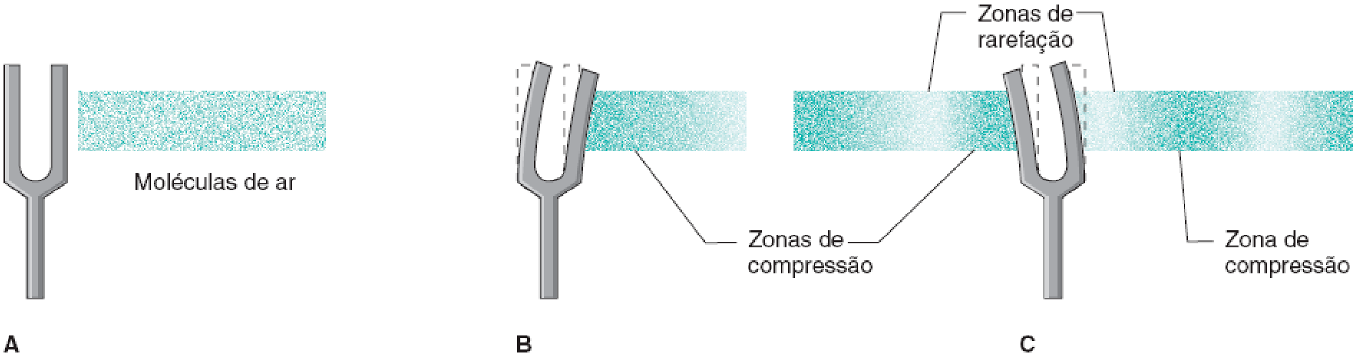
O sentido da **audição** (escuta) baseia-se na física do som e na fisiologia das orelhas externa, média e interna. Além disso, existe um processamento neural complexo ao longo das vias para o cérebro e dentro de regiões do cérebro envolvidas na sensação e na percepção da informação acústica.

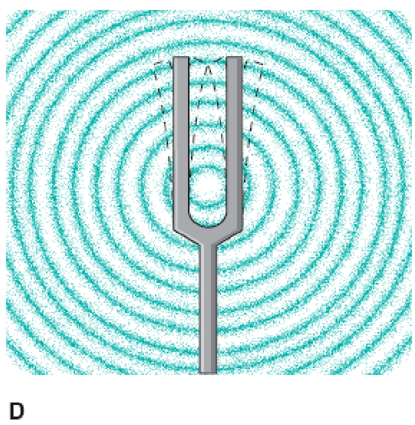
Som

A energia sonora é transmitida por um meio gasoso, líquido ou sólido ao ajustar a vibração das moléculas do meio, sendo o ar o meio mais comum no qual ouvimos a energia do som. Onde não existem moléculas, como no vácuo, não pode existir som. Qualquer coisa capaz de perturbar as moléculas – por exemplo – objetos vibrando – pode servir como uma fonte de som. A **Figura 7.36A-D** demonstra o mecanismo básico da produção de som usando um diapasão como exemplo. Quando batemos o diapasão, ele vibra, criando perturbações nas moléculas de ar que compõem a onda sonora. A onda sonora consiste em zonas de compressão, na qual as moléculas são aproximadas e a pressão é aumentada, alternando com zonas de rarefação, na qual as

moléculas estão distantes e a pressão é menor. À medida que as moléculas de ar colidem umas com as outras, as zonas de compressão e rarefação ondulam para fora e a onda sonora é transmitida a distância.

Uma onda sonora medida no tempo (**Figura 7.36E**) consiste em pressões de alternação rápida que variam continuamente desde uma elevação durante a compressão das moléculas a uma queda durante a rarefação e novamente. A diferença entre a pressão das moléculas na zona de compressão e rarefação determina a amplitude da onda, que está relacionada com intensidade do som; quanto maior a amplitude, menor o som. A orelha humana consegue detectar variações de volume sonoro em uma grande faixa, desde o som de uma pessoa respirando na sala a um jato decolando nas proximidades. Graças a esta incrível faixa, o volume do som é medido em decibéis (dB), que são uma função logarítmica da pressão sonora. O limiar para a audição humana é indicado como um valor de 0 dB e um aumento de 30 dB, por exemplo, representaria um aumento de 1.000 vezes na pressão sonora. (Por vários motivos, a pressão sonora e o volume do som não têm uma relação linear; um aumento de 1.000 vezes na pressão sonora cria um som que percebemos como mais alto, mas isto é nada perto de um aumento de 1.000 vezes da altura.)





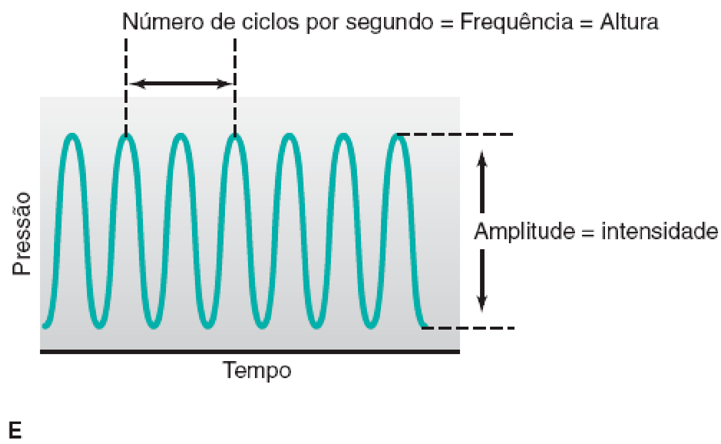


Figura 7.36 Formação das ondas sonoras a partir de um diapasão vibrando.

A frequência de vibração da fonte sonora (o número de zonas de compressão e rarefação em um dado intervalo de tempo) determina a altura do som que ouvimos; quanto mais rápida for a vibração, maior será a altura do som. Os sons mais bem escutados pelos seres humanos são os que partem de fontes que vibram em frequências entre 1.000 e 4.000 Hz, mas a faixa inteira de frequências audíveis para os seres humanos se estende desde 20 a 20.000 Hz. A maioria dos sons não são tons puros, mas misturas de tons de várias frequências. As sequências de tons puros de frequências variáveis são percebidas como musicais. O acréscimo de outras frequências, chamadas de sobretons, a uma onda sonora de tom puro confere ao som sua característica, ou timbre.

Transmissão do som na orelha

A primeira etapa na audição é a entrada de ondas sonoras no (canal) **meato acústico externo** (**Figura 7.37**). Os formatos da orelha externa (pina ou aurícula) e o meato acústico externo ajudam a ampliar e direcionar o som. As ondas sonoras reverberam pelos lados e terminam no meato acústico externo, preenchendo-o com as vibrações contínuas das ondas de pressão.

A **membrana timpânica** (tímpano) está localizada no final do meato acústico externo e, à medida que as moléculas de ar se chocam com essa membrana, ela vibra na mesma frequência que a onda sonora. Sob maior pressão durante uma zona de compressão, a membrana timpânica curva-se para dentro. A distância que a membrana se move, embora seja sempre pequena, é uma função da força com a qual as moléculas de ar a atingem e está relacionada com a pressão sonora, portanto, sua intensidade (ou volume). Durante a zona subsequente da rarefação, a membrana se curva para fora; quando o som cessa, ela retorna para uma posição intermediária. A membrana timpânica, extremamente sensível, responde a todas as diferentes pressões das ondas sonoras, vibrando lentamente em resposta a sons de baixa frequência e rapidamente em resposta a sons de alta frequência.

Orelhas média e interna. A membrana timpânica separa o meato acústico externo da **orelha média**, uma cavidade preenchida com ar no osso temporal do crânio. As pressões no meato acústico externo e na cavidade da orelha média são normalmente iguais à pressão atmosférica. A cavidade da orelha média é exposta à pressão atmosférica pela **tuba auditiva** (também conhecida como trompa de Eustáquio), que conecta a orelha média à faringe. A terminação semelhante a uma fenda deste tubo na faringe está normalmente fechada, mas movimentos musculares abrem o tubo durante bocejo, deglutição ou espirro. Uma diferença na pressão pode ser produzida com mudanças súbitas na altitude (como em um elevador ou avião subindo ou descendo). Quando as pressões fora da orelha e no meato acústico mudam, a pressão na orelha média inicialmente permanece constante porque a tuba auditiva está fechada. Esta diferença de pressão pode distender a membrana timpânica e provocar dor. Este problema é aliviado ao bocejar ou deglutir voluntariamente, o que abre a tuba auditiva e permite que a pressão na orelha média se equilibre com a nova pressão atmosférica.

A segunda etapa na audição é a transmissão da energia sonora a partir da membrana timpânica pela cavidade da orelha média para a **orelha interna**. A orelha interna é composta por um espaço no formato de **cóclea**, preenchido por líquido no osso temporal, e os canais semicirculares, que contêm os órgãos sensoriais para equilíbrio e movimento. Estas passagens preenchidas por líquido estão conectadas à cóclea, mas serão discutidas posteriormente, pois não são parte do mecanismo de transdução do som.

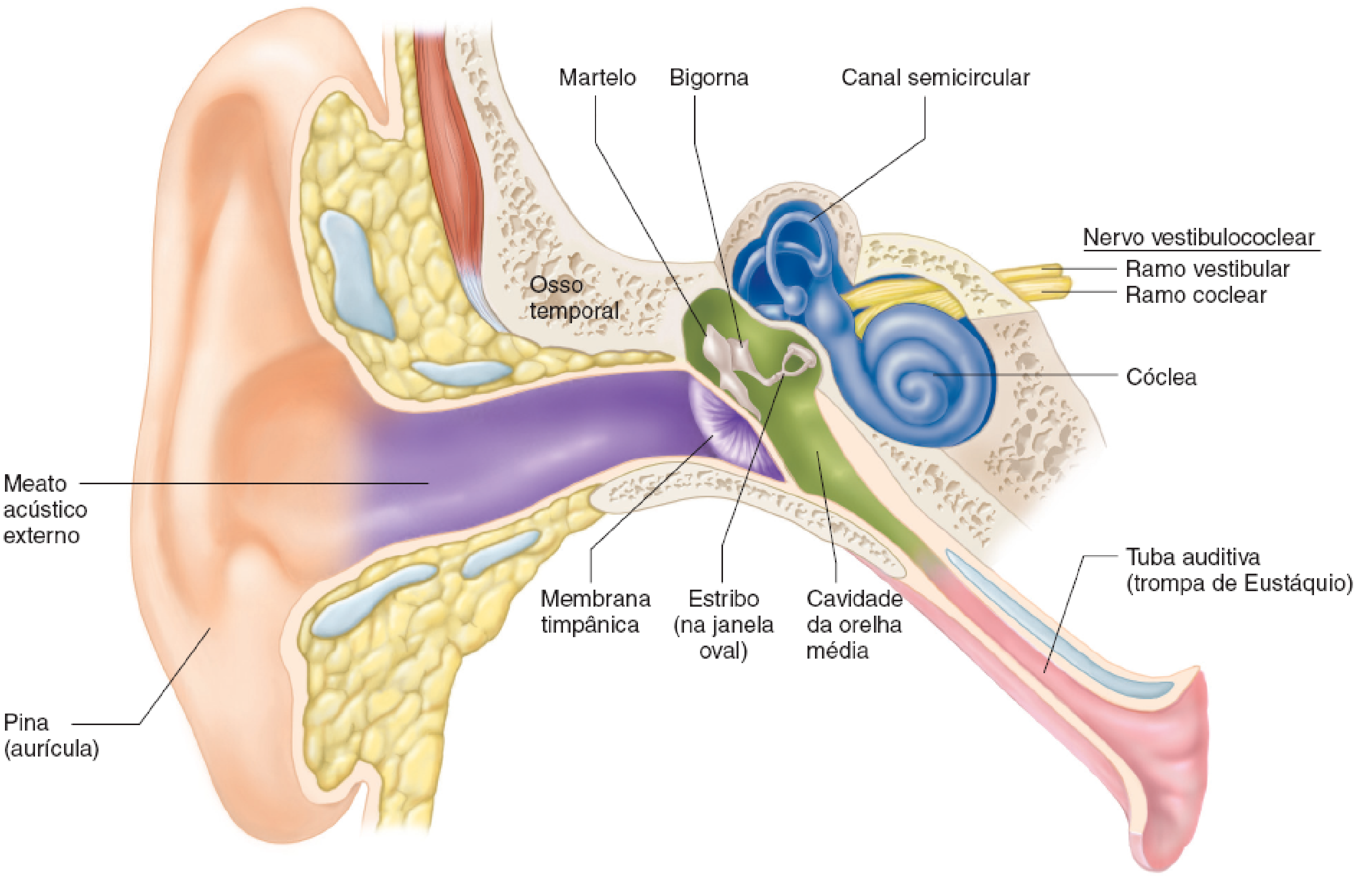


Figura 7.37 Orelha humana. Nesta e nas duas figuras seguintes, a cor violeta indica a orelha externa, a cor verde, a orelha média e a cor azul, a orelha interna. O martelo, a bigorna e o estribo são os denominados ossículos da audição e são componentes da orelha média. A tuba auditiva em geral está fechada, exceto durante movimentos da faringe como deglutição ou bocejo.

Como é mais difícil deslocar o líquido do que o ar, a pressão do som transmitida para a orelha média tem de ser amplificada. Este efeito é alcançado por uma cadeia móvel de três ossículos da orelha média, **martelo, bigorna** e **estribo** (**Figura 7.38**). Os ossículos da audição atuam como um pistão e acoplam as vibrações da membrana timpânica com a **janela oval** (do vestíbulo), uma abertura revestida por membrana que separa as orelhas média e interna. A força total de uma onda sonora aplicada à membrana timpânica é transferida para a janela oval; entretanto, como a janela oval é muito menor que a membrana timpânica, a força por unidade de área (ou seja, a pressão) é aumentada 15 a 20 vezes. A vantagem adicional é obtida pela ação de alavanca dos ossos da orelha média. A quantidade de energia transmitida para a orelha interna pode ser reduzida pela contração de dois pequenos músculos esqueléticos presentes na orelha média. O **músculo tensor do tímpano** se prende ao martelo e a contração desse músculo amortece o movimento do osso. O **estapédio** se prende ao estribo e controla sua mobilidade de forma semelhante. Estes músculos se contraem de forma flexível para proteger o delicado aparato receptor da orelha interna contra sons contínuos, altos. Eles não podem, entretanto, proteger contra sons altos súbitos, intermitentes, o que justifica as pessoas precisarem usar proteção auricular em ambientes onde tais sons podem ocorrer. Estes músculos também se contraem de forma reflexa quando você vocaliza para reduzir a percepção da intensidade de sua própria voz e otimizar a audição em algumas faixas de frequência.

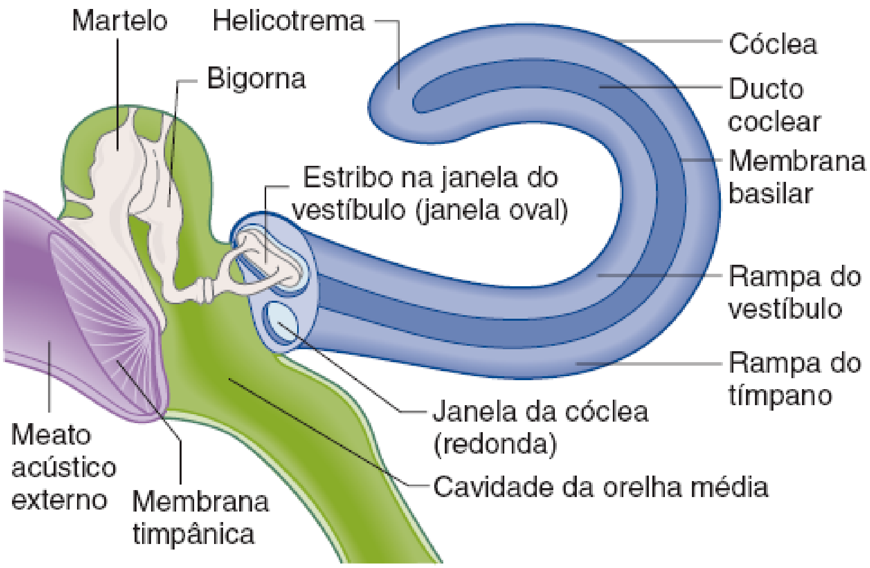


Figura 7.38 Correlação entre os ossos da orelha média e a cóclea. O estribo se fixa à janela oval, no outro lado do qual está o ducto vestibular cheio de líquido. Bem na extremidade distal deste compartimento está o helicotrema, uma abertura que leva diretamente para a rampa do tímpano cheio de líquido. A janela redonda (da cóclea) membranosa está entre a rampa do tímpano e a orelha média. A cóclea é apresentada desenrolada para melhor visualização. Redesenhada de Kandel e Schwartz.

Cóclea. O sistema descrito até aqui envolve a transmissão da energia do som para a cóclea. A cóclea é quase completamente dividida longitudinalmente por um tubo membranoso chamado de **ducto coclear**, que contém os receptores sensoriais do sistema auditivo (ver Figura 7.38). O ducto coclear é preenchido por um líquido conhecido como **endolinfa**, o líquido extracelular que é atípico, pois sua concentração de K^+ é alta e sua concentração de Na^+ é baixa, como o líquido intracelular da maioria das células. De cada lado do ducto coclear existem compartimentos cheios com um líquido chamado **perilinfa**, que tem composição semelhante à do líquido cerebroespinal (ver Figura 6.47). A **rampa do vestíbulo** está acima do ducto coclear e começa na janela oval, a **rampa do tímpano** está abaixo do ducto coclear e se conecta com a orelha média em uma segunda abertura revestida por membrana, a **janela redonda**. A rampa do vestíbulo e a rampa do tímpano são contínuas na extremidade distal do ducto coclear no **helicotrema** (ver Figura 7.38).

As ondas sonoras no meato acústico provocam um movimento ondulatório da membrana timpânica, que move a cadeia de ossículos da orelha média contra a membrana que reveste a janela oval, fazendo com que ela se curve na rampa do vestíbulo e retorne (**Figura 7.39**). Este movimento cria ondas de pressão na rampa do vestíbulo. A parede da rampa do vestíbulo é, em grande parte, de osso e existem apenas duas vias pelas quais as ondas de pressão podem se dissipar. Uma via é para o helicotrema, onde as ondas passam ao redor da extremidade do ducto coclear para a rampa do tímpano. Entretanto, maior parte da pressão é transmitida a partir da rampa do vestíbulo através do ducto coclear. As mudanças na pressão na rampa do tímpano são aliviadas por movimentos da membrana na janela redonda.

O lado do ducto coclear mais próximo da rampa do tímpano é formado pela **membrana basilar** (**Figura 7.40**), sobre a qual está o **órgão de Corti (órgão espiral)**, que contém as células receptoras sensíveis da orelha (chamadas células ciliadas, como descrito a seguir). Diferenças de pressão pelo ducto coclear fazem com que membrana basilar vibre.

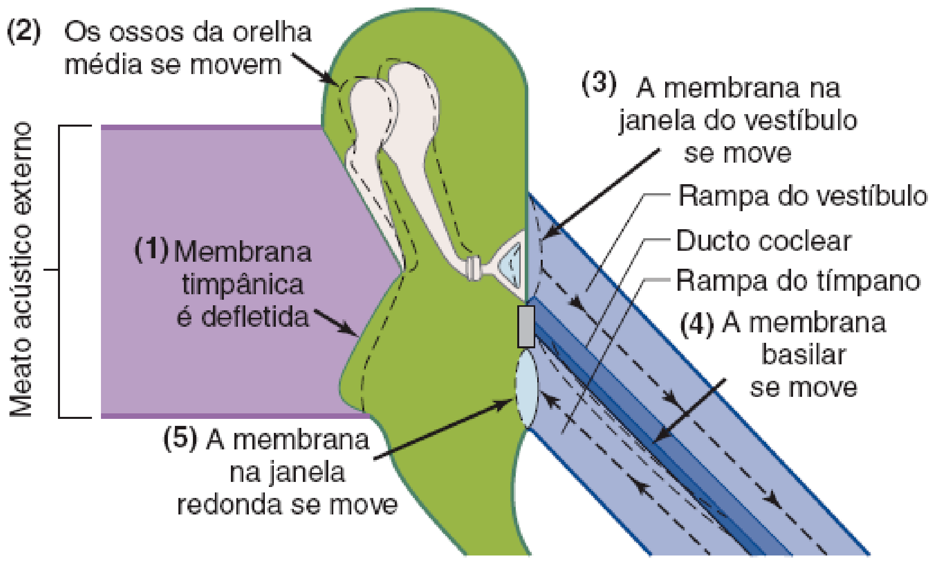


Figura 7.39 A transmissão das vibrações de som pela orelha média e interna. (1) As ondas sonoras vindas do meato acústico externo movem a membrana timpânica, que (2) move os ossos da orelha média, (3) vibra a membrana na janela oval, (4) provoca oscilação de regiões específicas da membrana basilar e (5) provoca oscilações de alívio de pressão da membrana da janela redonda. Redesenhada de Davis e Silverman.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como emitir um tom de aviso de 80 dB pouco antes do disparo de uma arma de artilharia (140 dB) reduziria o dano à audição?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

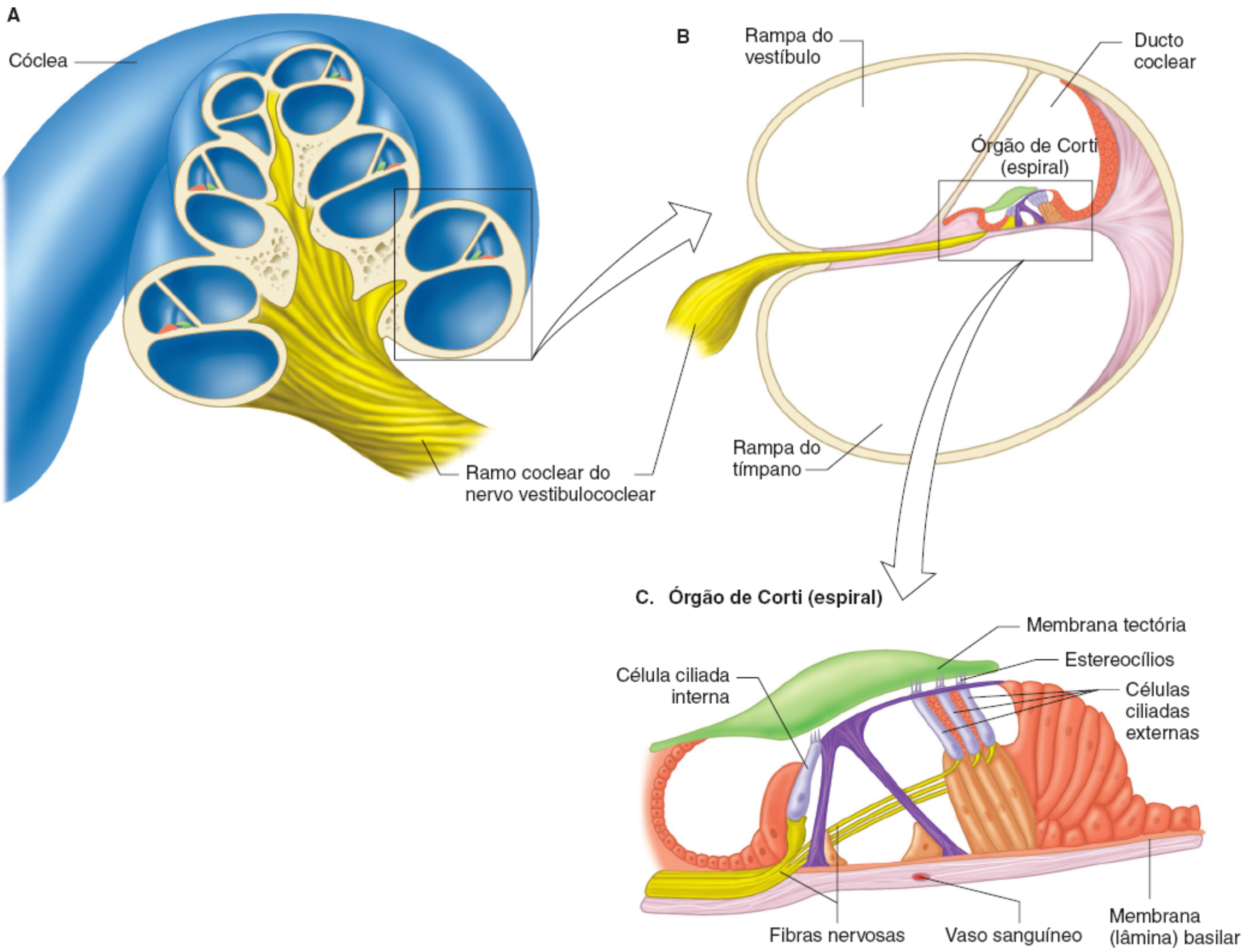


Figura 7.40 Corte transversal das membranas e compartimentos da cóclea com visão detalhada das células ciliadas e outras estruturas na membrana basilar. As imagens (**A**), (**B**) e (**C**) mostram aumento progressivo. Redesenhada de Rasmussen.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Considere as Figuras 7.37 a 7.40. De que forma o processo de audição ilustra o princípio geral da fisiologia de que os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de matéria e energia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A região de deslocamento máximo da membrana basilar vibrando varia com a frequência da fonte sonora. Mais próximo da orelha média, a membrana basilar é relativamente estreita e rígida, predispondo-a a vibrar com mais facilidade, ou seja, ela sofre o maior movimento, em resposta a tons de alta frequência (agudos). A membrana basilar se torna progressivamente mais larga e menos rígida na extremidade distal. Assim, à medida que a frequência das ondas sonoras recebidas é reduzida, o ponto de movimento vibracional máximo ocorre progressivamente mais longe, ao longo da membrana, na direção da helicotrema. A membrana basilar é, assim, um tipo de mapa de análise de frequência, com os agudos sendo detectados mais próximo da orelha média e os sons graves detectados no sentido da extremidade distal.

Células ciliadas do órgão de Corti

As células receptoras do órgão de Corti são chamadas de **células ciliadas**. Estas células são mecanorreceptores que têm **estereocílios** semelhantes a pelos se projetando de uma extremidade (ver Figura 7.40C). Existem dois grupos anatomicamente separados de células ciliadas, uma única fileira de **células ciliadas internas** e três fileiras de **células ciliadas externas**. Os estereocílios das células ciliadas internas se estendem para dentro do líquido da endolinfa e convertem as ondas de pressão causadas pelo movimento do líquido no ducto coclear em potenciais receptores. Os estereocílios das células ciliadas externas estão integrados a uma **membrana tectória** sobrejacente e modificam mecanicamente seu movimento em uma forma complexa que aguça a sintonia de frequência em cada ponto ao longo da membrana basilar.

A membrana tectória reveste o órgão de Corti. À medida que as ondas de pressão deslocam a membrana basilar, as células ciliadas se movem em relação à membrana tectória estacionária e, consequentemente, os estereocílios se curvam. Quando os estereocílios se curvam na direção do membro mais alto de um feixe, conexões fibrosas chamadas **ligações apicais** empurram, abrindo mecanicamente canais catiônicos acionados, e o influxo de carga elétrica resultante da endolinfa, rico em K^+, despolariza a membrana (**Figura 7.41**). Este efeito abre os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem próximos da base da célula, deflagrando a liberação de neurotransmissor. A inclinação das células ciliares na direção oposta relaxa as ligações apicais, fechando os canais e permitindo que a célula repolarize rapidamente. Assim, à medida que as ondas sonoras vibram a membrana basilar, os estereocílios se dobram para frente e para trás, o potencial de membrana das células ciliares oscila rapidamente e salvas de neurotransmissores são liberadas para neurônios aferentes.

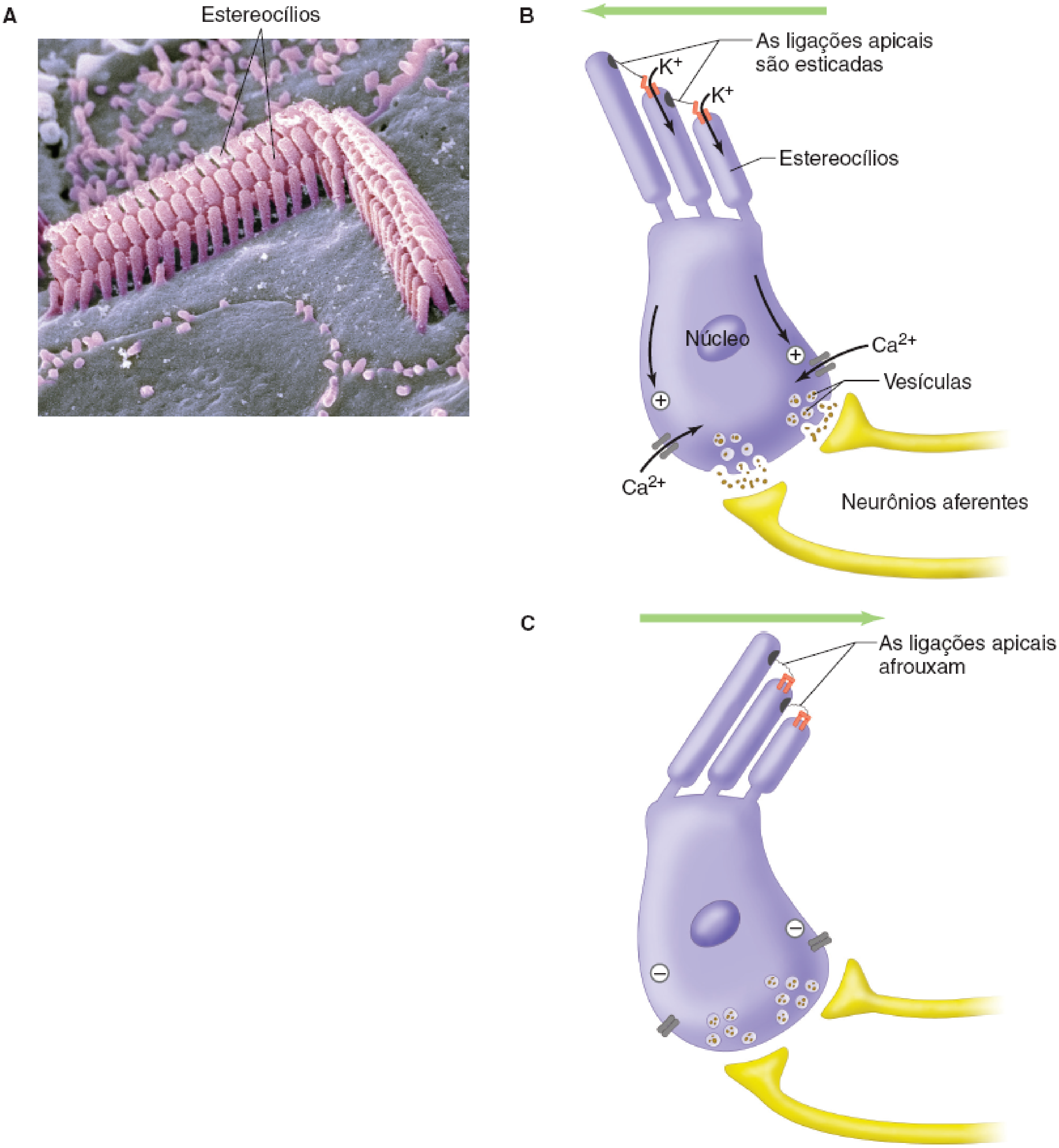


Figura 7.41 Mecanismo para liberação de neurotransmissor em uma célula ciliada do sistema auditivo. **A.** Micrografia eletrônica por varredura (aumento aproximado de 20.000×) de um feixe de estereocílios de célula ciliada externa no topo de uma única célula ciliada (a membrana tectória foi removida). **B.** Estereocílios inclinados em uma direção despolarizam a célula e estimulam a liberação de neurotransmissor. **C.** A inclinação na direção oposta repolariza a célula e interrompe a liberação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A furosemida é usada para tratar hipertensão arterial porque aumenta a produção de urina (é um diurético), que, por sua vez, reduz o volume de líquido no corpo. Ela age no rim ao inibir uma proteína de membrana responsável por bombear K^+, Na^+ e Cl^2 pela membrana epitelial. Esta proteína também é encontrada nas células epiteliais que circundam o ducto coclear. Com base nesta informação, proponha um mecanismo que poderia explicar por que um dos efeitos colaterais desse fármaco é a perda auditiva.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O neurotransmissor liberado de cada célula ciliada é o glutamato (justamente como nas células fotorreceptoras), que se conecta e ativa locais de ligação de proteínas nas terminações de 10 ou mais neurônios aferentes. Isto provoca a geração de potenciais de ação nos neurônios, os axônios dos quais se unem para formar o ramo coclear do **nervo vestibulococlear** (nervo craniano VIII). Quanto maior a energia (intensidade) da onda sonora, maior a frequência de potenciais de ação gerados nas fibras nervosas aferentes. Graças a sua posição sobre a membrana basilar, cada célula ciliada responde a uma faixa limitada de frequências sonoras, com uma frequência particular estimulando-a mais fortemente.

Além dos reflexos de proteção que envolvem os músculos tensor do tímpano e estapédio, as fibras nervosas eferentes do tronco encefálico regulam a atividade das células ciliadas externas e amortecem sua resposta, o que também as protege. Apesar destes mecanismos de proteção, as células ciliadas são facilmente danificadas ou até destruídas pela exposição a sons de alta intensidade, como os gerados por alto-falantes de *show* de *rock*, motores de aviões a jato e equipamentos de construção. Níveis mais baixos de ruídos também provocam dano em caso de exposição crônica. Acredita-se que o mecanismo geral de lesão de célula ciliada induzida por som alto seja causado pela ruptura das pontas delicadas dos estereocílios provocada por movimentos de alta amplitude da membrana basilar. O comprometimento auditivo pode ser temporário em níveis intermediários de exposição, porque as pontas dos estereocílios conseguem se regenerar. Entretanto, se o som for excessivamente alto ou prolongado, as próprias células ciliadas morrem e não são substituídas. Na perda temporária ou permanente da audição, é comum uma pessoa experimentar ***tinido*** ("zumbidos no ouvido") oriundo da ativação persistente e inapropriada de neurônios cocleares aferentes seguindo-se ao dano ou perda da célula ciliada. O **Quadro 7.2** lista o volume de sons comuns e seus efeitos sobre a audição.

Vias neurais na audição

As fibras nervosas cocleares entram no tronco encefálico e fazem sinapse com os interneurônios nesse local. As fibras provenientes das duas orelhas convergem no mesmo neurônio. Muitos destes interneurônios são influenciados por diferentes tempos de chegada e intensidades do aporte das duas orelhas. Os diferentes tempos de chegada de sons de baixa frequência e diferentes intensidades de sons de alta frequência são usados para determinar a direção da fonte sonora. Se, por exemplo, um som é mais alto na orelha direita ou chega antes na orelha direita do que na esquerda, consideramos que a fonte sonora está à direita. O formato da orelha externa (a pina, ver Figura 7.37) e os movimentos da cabeça também são importantes para localizar a fonte sonora.

A partir do tronco encefálico, a informação é transmitida por uma via polissináptica para o tálamo e para o córtex auditivo no lobo temporal (ver Figura 7.37). Os neurônios que respondem a diferentes frequências são mapeados ao longo do córtex auditivo de uma forma que corresponde a regiões ao longo da membrana basilar, de uma forma muito parecida com aquela na qual os estímulos de diferentes regiões do corpo estão representados em diferentes locais no córtex somatossensorial. Diferentes áreas do sistema auditivo são especializadas adicionalmente; alguns neurônios respondem melhor a sons complexos como os usados na comunicação verbal. Outros sinalizam a localização do movimento, a duração ou intensidade de um som. Influências descendentes nas vias do nervo auditivo modulam a percepção do som de formas complexas, permitindo que nos voltemos seletivamente a sons particulares. Por exemplo, podemos nos voltar para os esforços de um solista em um acompanhamento da orquestra e suprimir seletivamente os ecos de um som vindo das paredes e chão quando tentamos localizar a fonte do som.

Quadro 7.2 Níveis de decibel de sons comuns e seus efeitos.

Fonte sonora	Nível de decibel	Efeitos
Respiração	10	Apenas audível
Folhas farfalhando	20	
Sussurro	30	Muito quieto
Zumbido do refrigerador	40	

Conversa quieta em escritório	50 a 60	Nível auditivo confortável abaixo de 60 dB
Aspirador de pó, secador de cabelo	70	Atrapalha, interfere na conversa
Trânsito na cidade, caminhão de lixo	80	Irritante, exposição constante pode danificar a audição
Máquina de cortar grama, liquidificador	90	Acima de 85 dB, 8 h de exposição provocam dano à audição
Trator de fazenda	100	Para evitar a perda da audição, a recomendação é menos de 15 min de exposição sem proteção
Motosserra	110	A exposição regular por mais de 1 min implica risco de perda auditiva permanente
Concerto de *rock*	110 a 140	O limiar de dor começa em torno de 125 dB
Explosão de espingarda, decolagem de jato (distância de 61 m)	130	Provável alguma perda permanente da audição
Decolagem de jato (distância de 23 m)	150	Ruptura da membrana timpânica, dano permanente

Adaptado do National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, www.nidcd.nih.gov.

Os dispositivos eletrônicos podem ajudar a compensar o dano à orelha média, cóclea ou estruturas neurais. Os ***aparelhos auditivos*** amplificam os sons que chegam, então eles passam pelo meato acústico, pelos mesmos mecanismos cocleares usados para o som normal. Quando ocorre substancial dano, entretanto, e os aparelhos auditivos não podem corrigir a surdez, dispositivos eletrônicos conhecidos como ***implantes cocleares*** podem em alguns casos restaurar parcialmente a audição funcional. Em resposta ao som, os implantes cocleares estimulam diretamente o nervo coclear com minúsculas correntes elétricas de modo que os sinais sonoros são transmitidos diretamente para as vias auditivas, passando ao lado da cóclea.

7.8 Sistema vestibular

As células ciliadas também são encontradas no **aparelho vestibular** da orelha interna. O aparelho vestibular é uma série de tubos membranáceos preenchidos com endolinfa que também se conectam com o ducto coclear (**Figura 7.42**). As células ciliadas detectam mudanças no movimento e posição da cabeça por um mecanismo de transdução dos estereocílios semelhante ao que foi discutido para as células ciliadas cocleares. O aparelho vestibular é composto por três **canais semicirculares** membranosos e duas dilatações saculares, o **utrículo** e o **sáculo**, todos estão localizados em túneis no osso temporal em cada lado da cabeça. Os túneis ósseos da orelha interna, que abrigam o aparelho vestibular e a cóclea, têm um formato tão complicado que são, às vezes, chamados de **labirinto**.

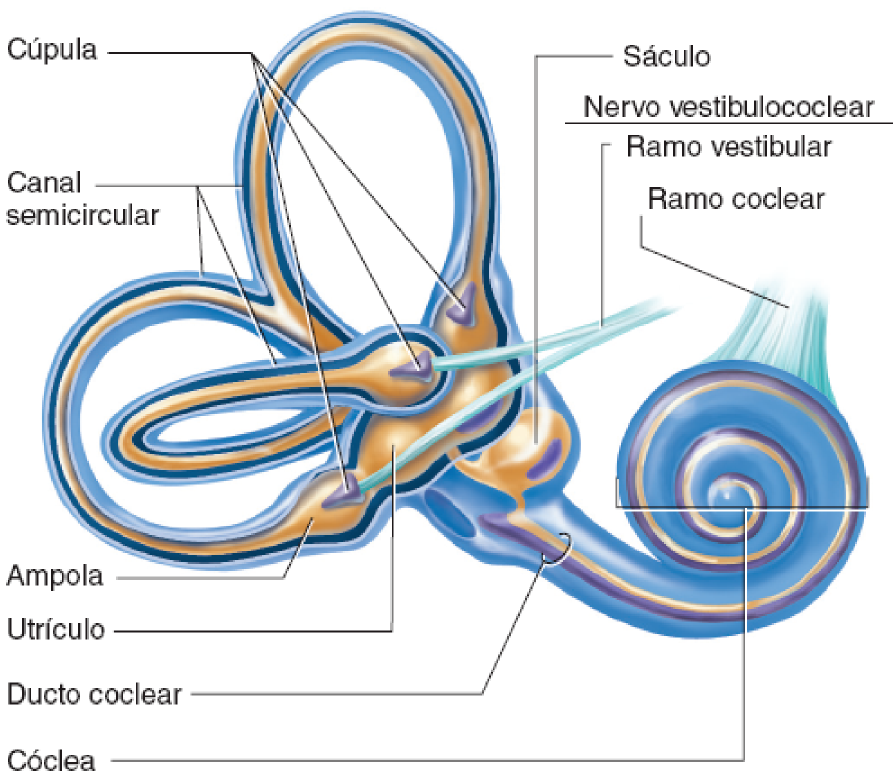


Figura 7.42 Um túnel no osso temporal tem um sistema de ducto membranoso preenchido com líquido. Os canais semicirculares, o utrículo e o sáculo compõem o aparelho vestibular. Este sistema está conectado ao ducto coclear. As estruturas em roxo dentro da ampola são as cúpulas, que contêm as células ciliadas (receptoras). Redesenhada de Hudspeth.

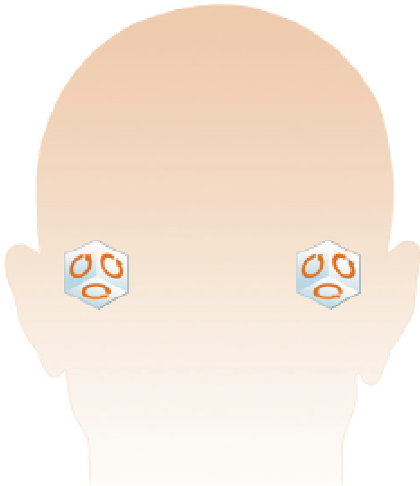


Figura 7.43 Orientação dos canais semicirculares no labirinto. Cada plano de orientação é perpendicular em relação aos outros. Juntos, eles possibilitam a detecção de movimentos em todas as direções.

Canais semicirculares

Os canais semicirculares detectam a aceleração angular durante a *rotação* da cabeça ao longo de três eixos perpendiculares. Os três eixos dos canais semicirculares são os ativados ao balançar a cabeça para cima e para baixo para indicar "sim", sacudir a cabeça de um lado para o outro para indicar "não" e inclinar a cabeça de modo que a orelha encoste no ombro (Figura 7.43).

As células receptoras dos canais semicirculares, assim como as do órgão de Corti, têm estereocílios. Estes estão encapsulados dentro de massa gelatinosa, a **cúpula**, que se estende pelo lúmen de cada canal semicircular na **ampola**, um discreto abaulamento na parede de cada ducto (Figura 7.44). Sempre que a cabeça se move, o canal semicircular em seu invólucro ósseo e os corpos ligados das células ciliadas se movem com ela. O líquido que preenche o ducto, entretanto, não está conectado ao crânio e, por causa da inércia, tende a permanecer na sua posição original. Assim, a ampola em movimento é empurrada contra o líquido estacionário, provocando inclinação dos estereocílios e alteração da taxa de liberação do neurotransmissor pelas células ciliadas. Este neurotransmissor cruza a sinapse e ativa os neurônios aferentes associados com as células ciliadas, iniciando a propagação dos potenciais de ação em direção ao cérebro.

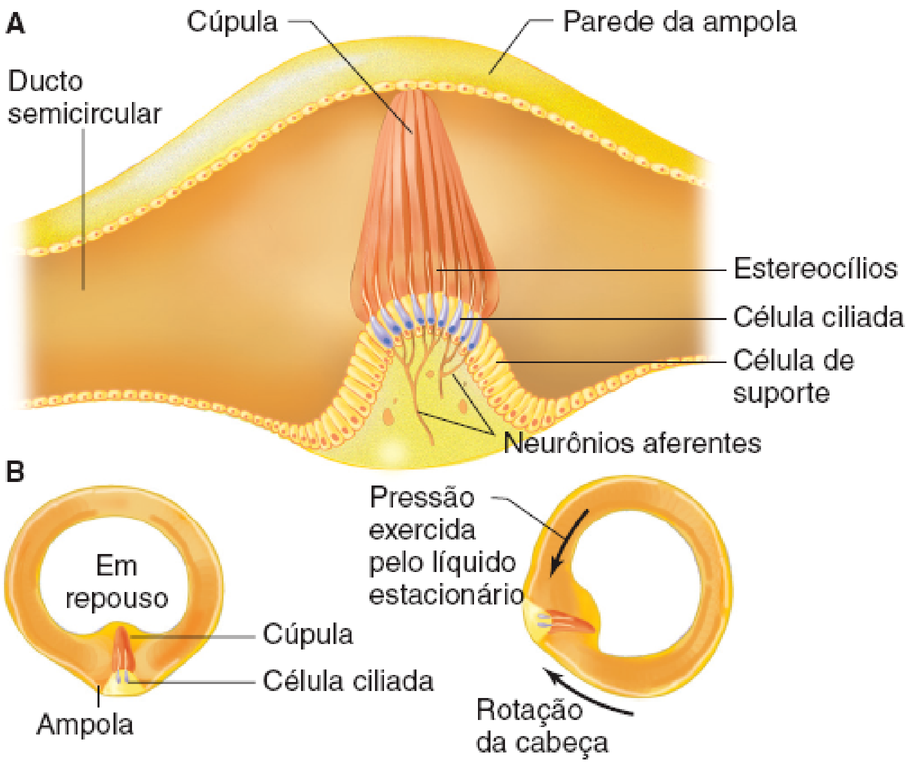


Figura 7.44 A. Organização de uma cúpula e da ampola. **B.** A relação da cúpula para a ampola quando a cabeça está em repouso e quando está acelerando.

A velocidade e a magnitude dos movimentos de rotação da cabeça determinam o sentido da inclinação dos estereocílios e quais células ciliares são estimuladas. O movimento destes mecanorreceptores provoca mudanças no potencial da membrana da célula ciliada e a liberação do neurotransmissor por um mecanismo semelhante ao das células ciliadas cocleares (ver Figura 7.41). Algum neurotransmissor sempre é liberado pelas células ciliares em repouso e a liberação aumenta ou diminui a partir desta taxa de repouso de acordo com o sentido de inclinação dos pelos. Cada receptor de célula ciliada tem um sentido de liberação máxima de neurotransmissor; quando seus estereocílios são inclinados nesse sentido, a célula receptora despolariza (**Figura 7.45**). Quando os estereocílios são inclinados no sentido oposto, a célula hiperpolariza. A frequência dos potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes que fazem sinapse com as células ciliadas está relacionada com a força que atinge os estereocílios nas células receptoras e o sentido da aplicação da força.

Quando a cabeça gira de forma contínua em uma velocidade estável (como a cabeça de uma patinadora durante um giro), o líquido do ducto começa a se mover na mesma velocidade que o resto da cabeça e os estereocílios retornam lentamente para sua posição de repouso. Por essa razão, as células ciliadas são estimuladas apenas durante a aceleração ou desaceleração na velocidade de rotação da cabeça.

Utrículo e sáculo

O utrículo e o sáculo (ver Figura 7.42) fornecem informações sobre a aceleração *linear* da cabeça, e sobre mudanças na posição da cabeça em relação às forças da gravidade. Aqui também, as células receptoras são mecanorreceptores sensíveis ao deslocamento dos pelos que se projetam. As células ciliadas no utrículo apontam quase diretamente para cima quando você está de pé, e respondem quando você inclina sua cabeça a partir do plano horizontal ou para acelerações lineares no plano horizontal. No sáculo, as células ciliares se projetam formando ângulos retos com aquelas células no utrículo e elas respondem quando você se move de uma posição deitada para a posição em pé ou para acelerações verticais como as produzidas quando você pula em um trampolim.

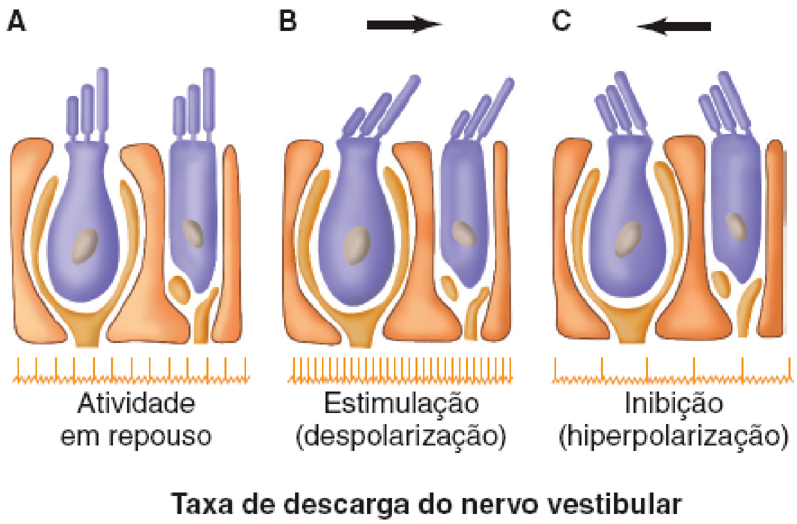


Figura 7.45 A relação entre a posição dos pelos na ampola e o disparo do potencial de ação nos neurônios aferentes. **A.** Atividade em repouso. **B.** O movimento dos pelos em uma direção aumenta a frequência do potencial de ação no nervo aferente ativado pela célula ciliada. **C.** Movimento na direção oposta reduz a taxa relativa para o estado de repouso.

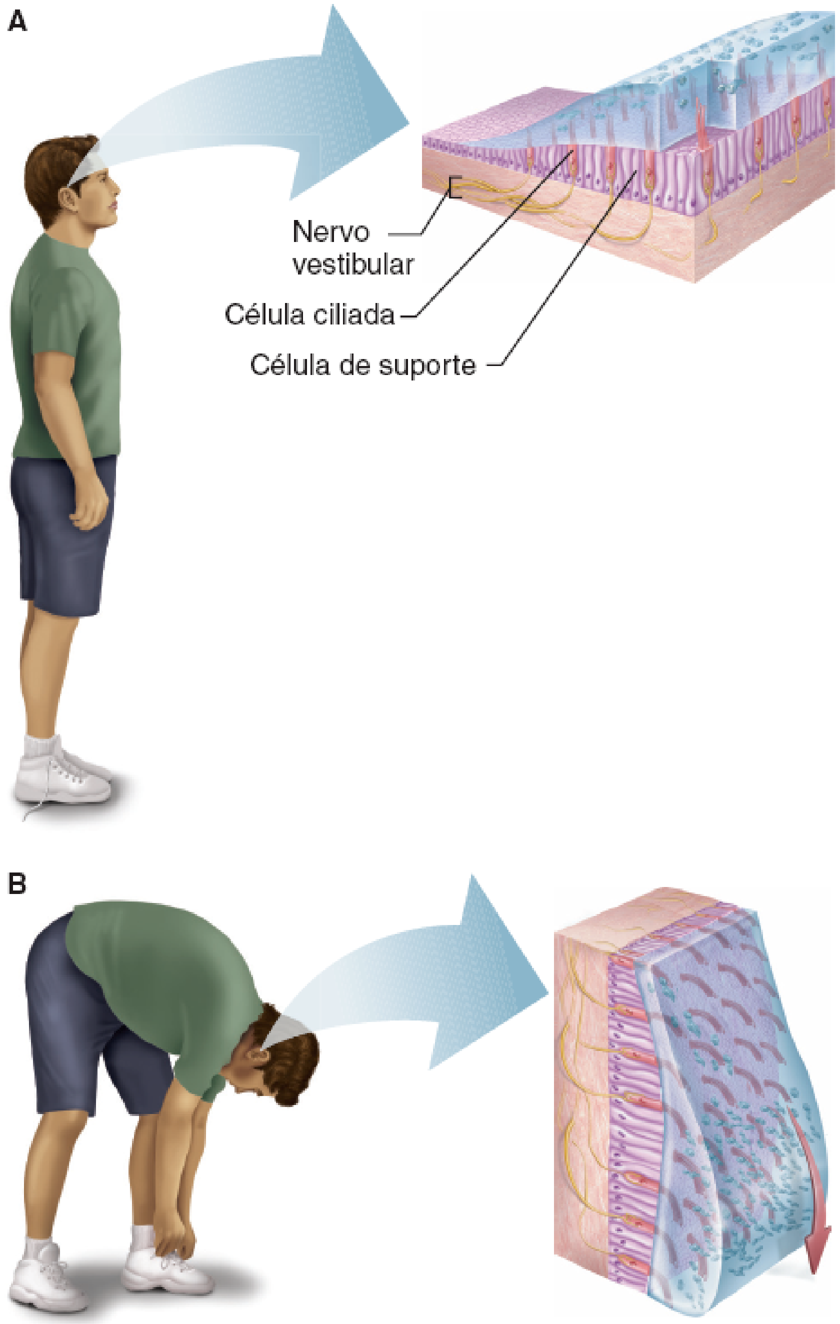


Figura 7.46 Efeito da posição da cabeça sobre o órgão otolítico do utrículo. **A.** Posição ortostática: as células ciliadas não se inclinam. **B.** A gravidade inclina as células ciliadas quando a cabeça é inclinada para frente; isso informa o cérebro sobre a posição da cabeça no espaço.

O utrículo e o sáculo são ligeiramente mais complexos que as ampolas. Os estereocílios que se projetam a partir das células ciliadas são revestidos por uma substância gelatinosa na qual minúsculos cristais, ou **otólitos**, estão incrustados. Os otólitos, que são cristais de carbonato de cálcio, tornam a substância gelatinosa mais pesada que o líquido circundante. Em resposta a uma mudança na posição, o material otolítico gelatinoso se move de acordo com as forças de gravidade e empurra contra as células ciliadas de tal modo que os estereocílios nestas células se dobrem e as células receptoras sejam estimuladas. A **Figura 7.46** demonstra como os órgãos otolíticos são estimulados por uma mudança na posição da cabeça.

Informações e vias vestibulares

A informação vestibular é usadas de três formas. Uma é para controlar os músculos dos olhos de forma que, apesar das mudanças na posição da cabeça, os olhos possam permanecer fixos no mesmo ponto. O ***nistagmo*** é um grande movimento oscilante, de vaivém dos olhos, que pode ocorrer em resposta a um aporte (*input*) vestibular incomum em pessoas saudáveis; também pode ser um sinal de patologia. O nistagmo é perceptível quando uma pessoa roda em uma cadeira giratória por cerca de 20 s e então para abruptamente a cadeira. Por um curto período, após a cessação do movimento, o líquido nos canais semicirculares continua a girar e os olhos da pessoa involuntariamente se movem como se tentassem acompanhar os objetos que giravam no campo de visão. Altas concentrações de álcool no sangue atrapalham o funcionamento do aparelho vestibular, levando a um tipo de nistagmo que os policiais de trânsito comumente usam como evidência de dirigir embriagado.

O segundo uso das informações vestibulares é nos mecanismos reflexos para manter a postura ortostática e o equilíbrio. O aparelho vestibular funciona no suporte da cabeça durante o movimento, orientação da cabeça no espaço e nos reflexos que acompanham a locomoção. Entretanto, pouquíssimos reflexos posturais dependem exclusivamente do aporte do sistema vestibular, apesar do fato de os órgãos vestibulares serem, às vezes, chamados de órgãos sensoriais do equilíbrio.

O terceiro uso da informação vestibular é fornecer a percepção consciente da posição e da aceleração do corpo, percepção do espaço ao redor do corpo e a memória da informação espacial.

A informação sobre a estimulação da célula ciliada é retransmitida do aparelho vestibular para núcleos no tronco encefálico via ramo vestibular do nervo vestibulococlear. Ela é transmitida por uma via polissináptica através do tálamo para um sistema de centros vestibulares no lobo parietal do córtex cerebral. Projeções descendentes também são enviadas dos núcleos do tronco encefálico para a medula espinal para influenciar os reflexos posturais. As informações vestibulares são integradas às informações sensoriais oriundas das articulações, tendões e pele, levando a sensação de postura (**propriocepção**) e movimento. Um bom exemplo deste fenômeno ocorre quando a pessoa tenta manter a postura enquanto fica em pé em um trem ou metrô que se move.

Um desencontro nas informações provenientes de vários sistemas sensoriais pode criar sensações de náuseas e tontura. Por exemplo, muitos parques de diversão proporcionam passeios emocionantes virtuais (*widescreen*) nos quais os olhos criam a sensação de um passeio vertiginoso em helicóptero, enquanto o sistema vestibular sinaliza que você não está se movendo. A ***cinetose*** também envolve o sistema vestibular, e ocorre quando a pessoa experimenta padrões não familiares de aceleração linear e rotacional quando ainda não ocorreu a adaptação a estes movimentos.

7.9 Sentidos químicos

Os receptores sensíveis a substâncias químicas específicas são chamados de quimiorreceptores. Alguns destes respondem a mudanças químicas no ambiente interno; dois exemplos são os receptores que detectam a concentração sanguínea de oxigênio e íons hidrogênio (ver mais no Capítulo 13). Outros respondem a mudanças químicas externas. Nesta categoria estão os receptores de paladar e olfato, que afetam o apetite, o fluxo de saliva e as secreções gástricas das pessoas, além evitar substâncias prejudiciais.

Paladar

Os órgãos do sentido especializados pelo **paladar** são os 10.000 ou mais **botões gustativos** encontrados na boca e na garganta, a grande maioria nas superfícies superior e laterais da língua. Os botões gustativos são pequenos grupos de células organizados como gomos de laranja ao redor de um poro gustativo oco e são encontrados nas paredes de estruturas visíveis chamadas **papilas linguais** (**Figura 7.47**). Algumas das células atuam principalmente como células de suporte ou sustentação, mas outras são células epiteliais especializadas que atuam como receptores para várias substâncias químicas no alimento que ingerimos. Pequenas microvilosidades piliformes aumentam a área superficial das células receptoras de paladar e contêm proteínas integrais de membrana que convertem uma substância química em um potencial receptor. No fundo dos botões gustativos estão as **células basais**, que se dividem e se diferenciam para substituir continuamente as células receptoras de paladar danificadas no áspero ambiente da boca. Para entrar nos poros dos botões gustativos e entrar em contato com as células receptoras de paladar, as moléculas dos alimentos devem ser dissolvidas em líquido – seja ingerido ou fornecido pelas secreções das glândulas salivares. Tente colocar açúcar ou sal na sua língua após secá-la; você sente pouca ou nenhuma sensação até que a saliva comece a fluir e dissolver a substância.

Muitas substâncias químicas diferentes podem gerar a sensação de paladar ao ativar de forma diferente alguns tipos básicos de receptores de paladar. As submodalidades de paladar em geral são cinco categorias diferentes de acordo com o tipo de receptor mais fortemente ativado: doce, azedo, salgado, amargo e *umami*. Esta última categoria tem seu nome da palavra em japonês que pode ser traduzida como "delicioso". Este paladar está associado com o paladar do glutamato e aminoácidos semelhantes e às vezes descritos como trazendo a sensação de saboroso ou pleno de sabor. O glutamato (ou glutamato monossódico, MSG) é um aditivo comum usado para acentuar o sabor de alimentos na tradicional cozinha asiática. Além destes receptores de paladar conhecidos, é provável que existam outros a serem descobertos. Por exemplo, experimentos recentes sugerem que uma proteína de transporte de ácido graxo identificada pela primeira vez nas papilas linguais dos roedores pode ser adicionada à lista em breve. A pesquisa mostrou que bloquear estes transportadores inibe a preferência pelo sabor dos alimentos com alto teor de gordura e reduz a produção de enzimas que digerem a gordura pelo sistema digestório. Se for confirmado nos humanos, este transportador de ácido graxo poderia se tornar o sexto membro da família de receptores de paladar e poderia explicar nossa tendência a exagerar em alimentos com alto teor de calorias e gordura.

Cada grupo de paladar tem um mecanismo distinto de transdução de sinal. O paladar salgado é detectado por um mecanismo simples no qual os íons sódio ingeridos entram em canais na membrana da célula receptora, despolarizando a célula e estimulando a produção de potenciais de ação no neurônio sensorial associado. O paladar azedo é estimulado por alimentos com alto teor de ácido, como limões, que contêm ácido cítrico. Os íons hidrogênio bloqueiam os canais de K^+ nos receptores de azedo e a perda da corrente hiperpolarizante de vazamento de K^+ despolariza a célula receptora. Receptores para o sabor doce têm proteínas integrais de membrana que se ligam a açúcares naturais como glicose, assim como nas moléculas de adoçantes

artificiais como sacarina e aspartame. A ligação dos açúcares a estes receptores ativa uma via de mensageiro secundário acoplado à proteína G (Capítulo 5) que por fim bloqueia os canais de K^+ e gera um potencial despolarizante do receptor. O sabor amargo está associado com muitas substâncias venenosas, especialmente alguns elementos como arsênio e alcaloides de plantas como estricnina. Há uma clara vantagem evolutiva em reconhecer uma grande variedade de substâncias venenosas e existem muitas variedades de receptores para o sabor amargo. Todos estes tipos, entretanto, geram potenciais receptores por meio de vias de mensageiro secundário mediado pela proteína G e por fim evocam a sensação negativa do sabor amargo. As células receptoras para umami também se despolarizam via um mecanismo de receptor acoplado à proteína G.

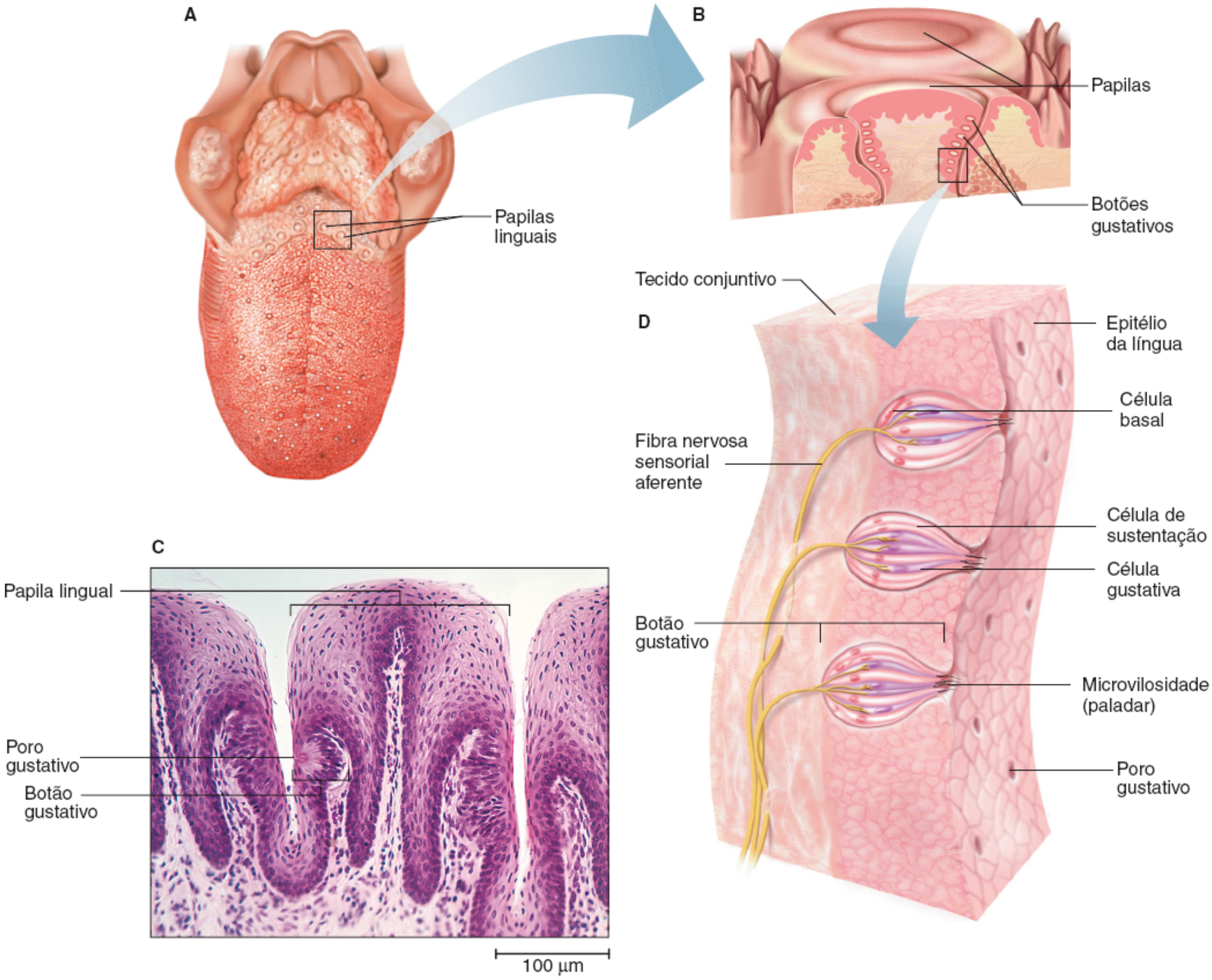


Figura 7.47 Receptores de paladar. **A.** Visão superior da língua mostrando as papilas linguais. **B** e **C.** Corte transversal de um tipo de papila com os botões gustativos. **D.** Os poros nas laterais das papilas se abrem nos botões gustativos, que são compostos por células de suporte, células gustativas receptoras (paladar) e células basais.

Cada neurônio aferente faz sinapse com mais de uma célula receptora e o sistema de gustativo é organizado em vias independentes codificadas no sistema nervoso central. Células receptoras simples, entretanto, respondem em diferentes graus a substâncias que estão em mais de uma categoria de paladar. Esta propriedade é análoga às sensibilidades sobrepostas dos fotorreceptores para diferentes comprimentos de onda. A percepção do sabor específico de uma substância também depende do padrão de disparo em outros tipos de neurônios sensoriais. Por exemplo, as sensações de dor (temperos picantes), textura e temperatura contribuem com o paladar.

As vias para a gustação no sistema nervoso central se projetam para o córtex gustativo, próximo da região que corresponde à "boca", no córtex somatossensorial (ver Figura 7.13).

Olfato

A principal parte do sabor dos alimentos é contribuída na verdade pelo sentido do cheiro ou **olfato**. Este fenômeno é ilustrado pela experiência comum de que o alimento fica sem sabor quando um resfriado bloqueia suas passagens nasais. O odor de uma substância está diretamente relacionado a sua estrutura química. Podemos reconhecer e identificar milhares de diferentes odores com grande precisão. Desta forma, os circuitos neurais que lidam com o olfato devem codificar as informações sobre diferentes

estruturas químicas, armazenar (aprender) os diferentes padrões de código que representam as diferentes estruturas e, por último, reconhecer um código neural particular para identificar o odor.

Os neurônios receptores olfatórios, que são as primeiras células nas vias que dão origem ao sentido do cheiro, ficam em uma pequena região de epitélio chamada de **epitélio olfatório** na parte superior da cavidade nasal (**Figura 7.48A**). Os neurônios receptores olfatórios sobrevivem por apenas 2 meses, então eles estão constantemente sendo substituídos por novas células produzidas por células-tronco no epitélio olfatório. As células maduras são neurônios aferentes especializados que têm um único dendrito aumentado que se estende para a superfície do epitélio. Muitos cílios longos, não móveis, se estendem a partir da ponta do dendrito e ficam ao longo da superfície do epitélio olfatório (**Figura 7.48B**), onde são banhados em muco. Os cílios contêm as proteínas receptoras que fornecem os locais de ligação para as moléculas odoríferas. Os axônios dos neurônios formam o nervo olfatório, que é o nervo craniano I.

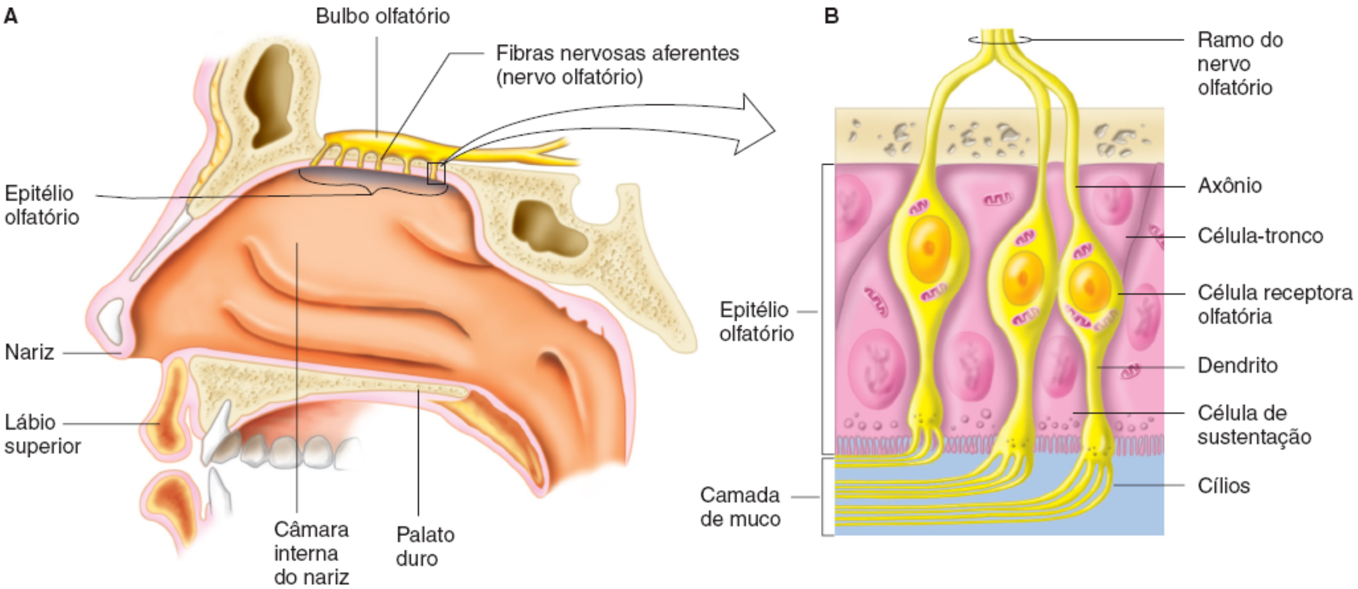


Figura 7.48 Localização (**A**) e aumento de uma parte do epitélio olfatório (**B**) mostrando a estrutura das células receptoras olfatórias. Além destas células, o epitélio olfatório têm células-tronco, que dão origem a novos receptores e células de suporte.

Para detectarmos uma substância com cheiro (**odorante**), as moléculas da substância devem primeiro se difundir no ar e passar para dentro do nariz, para a região do epitélio olfatório. Uma vez nessa região, elas se dissolvem no muco que cobre o epitélio e então se ligam a receptores odorantes específicos nos cílios. Os receptores odorantes estimulados ativam uma via mediada pela proteína G que aumenta o cAMP, que por sua vez abre canais catiônicos não seletivos e despolariza a célula.

Embora existam muitos milhares de células receptoras olfatórias, cada uma tem apenas um dos 400 ou mais diferentes tipos de receptores de odorantes de membrana plasmática. Por sua vez, cada um destes tipos responde apenas para um grupo quimicamente relacionado de moléculas odorantes. Cada odorante tem grupos químicos característicos que o distinguem de outros odorantes, e cada um destes grupos ativa um diferente tipo de receptor de odorante de membrana plasmática. Assim, a identidade de um odorante particular é determinada pela ativação de uma combinação precisa de receptores de membrana plasmática, cada qual contido em um grupo distinto de células receptoras olfatórias.

Os axônios das células receptoras olfatórias fazem sinapse em um par de estruturas cerebrais conhecido como **bulbos olfatórios**, que ficam na superfície inferior dos lobos frontais. Os axônios de células receptoras olfatórias que compartilham especificidade de receptor comum fazem sinapse conjuntamente em certos neurônios do bulbo olfatório, mantendo, dessa forma, a especificidade do estímulo original. Em outras palavras, células receptoras de odorante específicas ativam apenas alguns neurônios do bulbo olfatório, permitindo que o cérebro determine quais receptores foram estimulados. Os códigos usados para transmitir a informação olfatória provavelmente usam tanto componentes espaciais (quais neurônios específicos estão disparando) quanto temporais (a frequência dos potenciais de ação em cada neurônio).

O sistema olfatório é o único sistema sensorial que não faz sinapse no tálamo antes de alcançar o córtex. A informação passa do bulbo olfatório diretamente para o córtex olfatório e partes do sistema límbico. O sistema límbico e estruturas hipotalâmicas associadas estão envolvidos em comportamentos emocionais, alimentares e sexuais; a conexão direta do sistema olfatório explica por que o sentido do olfato tem uma influência tão importante nestas atividades. Algumas áreas do córtex olfatório enviam projeções para outras regiões do córtex frontal. Diferentes odores produzem diferentes padrões de atividade elétrica em várias áreas corticais, permitindo que os seres humanos discriminem entre pelo menos 10.000 diferentes odorantes, mesmo tendo apenas por volta de 400 diferentes tipos de receptores olfatórios. Na verdade, evidências recentes sugerem que os seres humanos são capazes, pelo menos teoricamente, de distinguir até um trilhão ou mais de diferentes odores!

A discriminação olfatória varia com a atenção, a fome (a sensibilidade é maior nas pessoas com fome), o sexo (em geral as mulheres têm sensibilidade olfatória mais aguçada que os homens), o fato de ser ou não fumante (a menor sensibilidade vem

sendo repetidamente associada com o fumo), a idade (a capacidade de identificar odores diminui com a idade e uma grande porcentagem de pessoas idosas simplesmente não consegue detectar odores) e o estado da mucosa olfatória (como mencionamos, o sentido de olfação é comprometido quando a mucosa nasal está congestionada, no caso de resfriado). Alguns indivíduos nascem com defeitos genéticos resultando em ausência total de olfato (***anosmia***). Por exemplo, defeitos nos genes do cromossomo X, assim como nos cromossomos 8 e 20, podem provocar a ***síndrome de Kallmann***. Esta síndrome é uma condição na qual os bulbos olfatórios não conseguem se formar, assim como acontece com regiões do cérebro associadas com a regulação dos hormônios sexuais.

SEÇÃO B | RESUMO

Sensações somáticas

I. Vários receptores sensíveis a um ou poucos tipos de estímulos fornecem função sensorial da pele e tecidos subjacentes.
II. As informações sobre as sensações somáticas entram tanto por vias ascendentes específicas como inespecíficas. As vias específicas cruzam para o lado oposto do cérebro.
III. As sensações somáticas incluem tato, pressão, os sentidos de postura e movimento, temperatura e dor.
   a. Os mecanorreceptores da pele que se adaptam rapidamente dão origem a sensações como vibração, tato e movimento, enquanto os de adaptação lenta dão origem à sensação de pressão.
   b. Receptores de pele com pequenos campos receptivos estão envolvidos na discriminação espacial fina, enquanto os receptores com grandes campos receptivos sinalizam sensações de tato ou pressão menos precisas em termos espaciais.
   c. Um importante tipo de receptor responsável pelo sentido de postura e cinestesia é o receptor de estiramento de fuso muscular.
   d. Os receptores de frio são sensíveis à temperatura reduzida; os receptores de calor sinalizam informação sobre o aumento da temperatura.
   e. O dano tecidual e células do sistema imune liberam agentes químicos que estimulam receptores específicos que dão origem à sensação de dor.
   f. A analgesia produzida por estimulação, a estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) e a acupuntura controlam a dor ao bloquear a transmissão nas vias de dor.

Visão

I. A cor da luz é definida por seu comprimento de onda ou frequência.
II. A luz que chega à retina é focalizada pela córnea e lente.
   a. O formato da lente muda (acomodação) para permitir visualizar imagens de perto ou de longe para serem focalizadas na retina.
   b. O enrijecimento da lente com o envelhecimento interfere na acomodação. A catarata reduz a luz transmitida pela lente.
   c. Um globo ocular muito longo ou muito curto para focalizar a energia da lente e córnea provoca miopia ou hipermetropia, respectivamente.
III. Os fotopigmentos dos bastonetes e cones são compostos por um componente proteico (opsina) e um cromóforo (retinal).
   a. Os bastonetes e cada um dos três tipos de cones têm diferentes opsinas, o que torna cada um dos quatro tipos de receptores sensíveis a diferentes faixas de comprimentos de onda da luz.
   b. Quando a luz atinge o retinal, ele muda de formato, desencadeando uma cascata de eventos que levam a hiperpolarização dos fotorreceptores e diminuição da liberação de neurotransmissor a partir deles. Quando expostos à escuridão, os bastonetes e cones são despolarizados e, assim, liberam mais neurotransmissor do que na luz.
IV. Os bastonetes e cones fazem sinapse com células bipolares, que fazem sinapse com células ganglionares.
   a. Os axônios das células ganglionares formam os nervos ópticos, que saem dos globos oculares.
   b. As fibras do nervo óptico a partir da metade medial de cada retina cruzam para o lado oposto do cérebro no quiasma óptico. As fibras dos nervos ópticos terminam nos núcleos geniculados laterais do tálamo, o qual envia fibras para o córtex visual.
   c. Os fotorreceptores também enviam informações para as áreas do cérebro que lidam com os ritmos biológicos.
V. A codificação no sistema visual ocorre ao longo de vias paralelas nas quais diferentes aspectos da informação visual, como cor, forma, movimento e profundidade são mantidos separados um do outro.
VI. As cores que percebemos estão relacionadas com o comprimento de onda da luz. Os três fotopigmentos dos cones variam na força de sua resposta à luz em diferentes faixas de comprimentos de onda.
   a. Algumas células ganglionares são excitadas pelo aporte (*input*) de um tipo de cone e inibidas pelo aporte a partir de um diferente tipo de cone.
   b. Nossa sensação de cor depende da eferência das várias células de cor oposta e o processamento desta saída por áreas do cérebro envolvidas na visão a cores.
   c. O daltonismo ocorre devido a anomalias dos pigmentos do cone oriundas de mutações genéticas.
VII. Seis músculos esqueléticos controlam o movimento do olho para examinar o campo visual à procura de objetos de interesse, manter o ponto de fixação focalizado na fóvea central apesar dos movimentos do objeto ou da cabeça, e prevenir a adaptação dos fotorreceptores.

Audição

I. A energia sonora é transmitida por movimentos de ondas de pressão.

a. A frequência da onda sonora determina a altura do som.
b. A amplitude da onda sonora determina a intensidade.

II. A sequência de transmissão do som é a seguinte:
a. As ondas sonoras entram no meato acústico externo e pressionam contra a membrana timpânica, fazendo-a vibrar.
b. A vibração da membrana timpânica provoca o movimento dos três ossículos da orelha média; o estribo vibra contra a membrana da janela oval.
c. Os movimentos da membrana da janela oval desencadeiam ondas de pressão nas rampas vestibulares cheias de líquido, o que causa vibrações na parede do ducto coclear, gerando ondas de pressão no líquido ali presente.
d. Estas ondas de pressão provocam vibrações na membrana basilar, que está localizada em um lado do ducto coclear.
e. À medida que esta membrana vibra, as células ciliadas do órgão de Corti se movem em relação à membrana tectória.
f. O movimento dos estereocílios das células ciliadas estimula estas células a liberarem glutamato, que ativa os receptores nas extremidades periféricas das fibras nervosas aferentes.

III. Partes separadas da membrana basilar vibram de modo máximo em resposta a determinadas frequências sonoras; a alta frequência é detectada próximo da janela oval e a frequência baixa, próximo da extremidade distal do ducto coclear.

Sistema vestibular

I. Um aparelho vestibular está localizado no osso temporal em cada lado da cabeça e é composto por três canais semicirculares, um utrículo e um sáculo.
II. Os canais semicirculares detectam a aceleração angular durante a rotação da cabeça, o que causa o dobramento dos estereocílios nas suas células ciliadas.
III. Os otólitos na substância gelatinosa do utrículo e do sáculo (a) se movem em resposta a mudanças na aceleração linear e na posição da cabeça em relação à gravidade e (b) estimulam os estereocílios nas células ciliadas.

Sentidos químicos

I. Os receptores para o paladar ficam nos botões gustativos por toda a boca, principalmente na língua. Diferentes tipos de receptores de paladar têm diferentes mecanismos de transdução sensorial.
II. Os receptores olfatórios, que são parte dos neurônios olfatórios aferentes, ficam na parte superior da cavidade nasal.
a. Moléculas odorantes, uma vez dissolvidas no muco que banha os receptores olfatórios, se ligam a receptores específicos (locais de ligação de proteína). Cada célula receptora olfatória tem pouco mais de 1.000 diferentes tipos de receptores.
b. As vias olfatórias vão diretamente para o córtex olfatório e o sistema límbico, em vez de irem para o tálamo.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva as semelhanças entre a dor e outras sensações somáticas. Descreva as diferenças.
2. Explique o mecanismo de transdução sensorial nos neurônios sensores de temperatura.
3. Quais são as implicações sensoriais de diferentes pontos de *crossover* para o lado oposto nas vias ascendentes anterolateral e da coluna dorsal em pacientes com lesões que danificam metade da medula espinal em um determinado nível?
4. Liste pelo menos duas maneiras pelas quais a retina se adaptou para minimizar o potencial problema causado pelos fotorreceptores sendo a última camada da retina que a luz alcança.
5. Descreva os eventos que ocorrem durante a acomodação para a visão de perto.
6. Detalhe os mecanismos separados ativados nas células fotorreceptoras na presença e na ausência de luz.
7. Iniciando com as células fotorreceptoras da retina, descreva as interações com as células bipolares e ganglionares nas vias LIGA e DESLIGA do sistema visual.
8. Liste a sequência de eventos que ocorrem entre a entrada de uma onda sonora no meato acústico externo e o disparo de potenciais de ação no nervo coclear.
9. Descreva a relação funcional entre a rampa do vestíbulo, a rampa do tímpano e o ducto coclear.
10. Qual a correlação entre o movimento da cabeça e o movimento da cúpula em um canal semicircular?
11. O que provoca a liberação de neurotransmissor pelas células receptoras do utrículo e sáculo?
12. Quais são as semelhanças entre os sistemas sensoriais para paladar e olfato? E de que maneiras eles são diferentes?

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

7.5 Sensações somáticas

Cinestesia
Proteínas de potencial receptoras temporário (RPT)
Sensação somática
Via anterolateral
Via da coluna dorsal

7.6 Visão

Acomodação
Adaptação à luz
Adaptação ao escuro
Bastonetes
cGMP fosfodiesterase
Células amácrinas
Células bipolares
Células ganglionares
Células horizontais
Células de cor oponente
Células de Müller
Comprimento de onda
Cones
Córnea
Coroide
Cromóforo
Discos
Disco óptico
Epitélio pigmentado
Esclera
Espectro visível
Fibras zonulares
Fotopigmentos
Fotorreceptores
Fóvea central
Frequência
Guanilil ciclase
Humor aquoso
Humor vítreo
Íris
Lente (cristalino)
Mácula lútea
Melanopsina
Músculo ciliar
Nervo óptico
Núcleo supraquiasmático
Opsinas
Pupila
Quiasma óptico
Refração
Retina
Retinal
Rodopsina
Sacadas
Segmento externo
Segmento interno
Transducina
Tratos ópticos
Visão binocular
Visão monocular

7.7 Audição

Audição
Bigorna
Células ciliadas
Cóclea
Ducto coclear

Endolinfa
Estapédio
Estereocílios
Estribo
Helicotrema
Janela oval
Janela redonda
Ligações apicais
Martelo
Meato acústico externo
Membrana basilar
Membrana tectória
Membrana timpânica
Músculo tensor do tímpano
Nervo vestibulococlear
Órgão de Corti (órgão espiral)
Orelha interna
Orelha média
Perilinfa
Rampa do tímpano
Rampa do vestíbulo
Tuba auditiva

7.8 Sistema vestibular

Ampola
Aparelho vestibular
Canais semicirculares
Cúpula
Labirinto
Otólitos
Propriocepção
Sáculo
Utrículo

7.9 Sentidos químicos

Botões gustativos
Bulbos olfatórios
Células basais
Epitélio olfatório
Odorante
Olfato
Paladar
Papilas linguais

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

7.5 Sensações somáticas

Acupuntura
Analgesia
Analgesia provocada por estimulação
Dor referida
Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS)
Hiperalgesia
Placebo

7.6 Visão

Astigmatismo
Catarata
Daltonismo
Degeneração macular
Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)
Glaucoma
Hipermetrope
Hiperope
Míope
Oftalmoscópio
Presbiopia

7.7 Audição

Aparelhos auditivos
Implantes cocleares
Tinido

7.8 Sistema vestibular

Cinetose
Nistagmo

7.9 Sentidos químicos

Anosmia
Síndrome de Kallmann

CAPÍTULO 7

Estudo de caso clínico

Crises graves de tontura em um fazendeiro de 65 anos, saudável



Logo após as 6 h da manhã, em uma manhã de domingo, um homem de grande porte vestindo macacão cambaleou para dentro do setor de emergência apoiando-se no ombro de sua esposa. Ele tinha uma toalha ensanguentada pressionada firmemente no lado direito de sua cabeça, e sua pele estava pálida e suada. A toalha foi removida para revelar uma laceração de 2,5 cm no couro cabeludo acima de sua orelha direita. Enquanto o médico da emergência limpava e dava pontos na ferida, o homem e sua mulher explicaram o que aconteceu. Sendo produtor de leite, ele estava se levantando para fazer suas tarefas naquela manhã quando ficou tonto, caiu e bateu com a cabeça na penteadeira. Quando o médico comentou que não era incomum que uma queda temporária na pressão arterial o fizesse cair após ficar de pé muito rápido, a esposa disse que o ocorrido tinha sido diferente. Nos últimos 3 meses, ele tinha apresentado alguns episódios de tontura súbita. Essas crises não estavam sempre associadas a ficar de pé; na verdade, às vezes ocorriam mesmo quando ele estava deitado. Durando de alguns segundos a poucas horas, os episódios eram, algumas vezes, acompanhados de cefaleia, náuseas e vômitos. Sem ter a quem recorrer, o homem não procurou tratamento. Como poderiam ser sinais de uma grave doença subjacente, o médico, entretanto, optou por fazer um exame mais completo.

O paciente tinha 65 anos e aparentava ser relativamente musculoso e em boa condição física para sua idade. Durante o exame, ele teve dificuldade para sentar ou ficar de pé sem apoio e relatou estar tonto e com náuseas. Seu único problema clínico crônico conhecido era hipertensão arterial, diagnosticada há 10 anos e bem controlada com medicamentos deste então. Quando questionado sobre o consumo de bebidas alcoólicas, tanto ele como sua esposa garantiram ao médico que ele bebia apenas uma ou duas cervejas de uma vez só e apenas nos fins de semana.

Uma das primeiras questões que o médico precisa determinar é se o paciente sofria de tontura ou vertigem. A "vertigem" é um dos sintomas mais comuns relatados por pacientes que procuram assistência médica, mas essa descrição genérica não diferencia os reais mecanismos envolvidos na sensação e suas causas. A tontura é uma sensação de início de perda de consciência (sensação de desmaio, também chamado de ***pré-síncope***). A perda real de consciência é chamada de

síncope. A interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro pode provocar sensação de desmaio porque as células do cérebro privadas de oxigênio ou nutrientes mesmo por curtos períodos começam a apresentar mau funcionamento. Este efeito é a causa do fenômeno comumente observado no qual uma pessoa pode sentir tontura logo após ficar de pé. Deitado, o cérebro está no nível do coração e o aporte de sangue requer menos trabalho, enquanto na posição ortostática, o coração precisa bombear com mais força para manter o fluxo sanguíneo para o cérebro contra a gravidade. Mesmo um sutil atraso no aumento da força de contração cardíaca ao ficar de pé pode ser suficiente para reduzir o fluxo de sangue ao cérebro e provocar tontura.

O fluxo sanguíneo reduzido para o cérebro também pode ser causado por desidratação, hipotensão, interrupção do ritmo cardíaco normal e bloqueio de artérias no pescoço que transportam o sangue para o cérebro. Mesmo se o fluxo de sangue no cérebro for adequado, as células cerebrais também podem não funcionar direito e provocar a tontura se as concentrações sanguíneas de oxigênio ou glicose estiverem abaixo do normal. Entretanto, uma avaliação completa da função do sistema circulatório, da concentração de oxigênio no sangue e da concentração de glicose no sangue do fazendeiro não detectou anormalidades. Estes resultados, combinados com o fato de que os sintomas do paciente nem sempre estavam relacionados com a passagem súbita para a posição ortostática, pareciam indicar que a sensação de vertigem relatada muito provavelmente não estava relacionada com alteração do aporte de sangue para o seu cérebro.

Vertigem é uma sensação de movimento do ambiente quando a pessoa está deitada, sentada ou imóvel, em pé (p. ex., a sensação de que a sala está girando) e é o resultado de um desarranjo dos sistemas vestibulares, mas não geralmente devido a um desarranjo do suprimento de sangue para o cérebro. A seguir, o médico examinou os olhos, as orelhas, o nariz e a garganta do paciente. Não havia evidência de infecção de nariz, garganta ou membranas timpânicas no homem. Este quadro sugeria que ele não estava sofrendo uma infecção que poderia causar pressão no seio da face ou acúmulo de líquido na orelha média, ambos podendo estar associados com dor de cabeça, vertigem e náuseas. Vistas com um oftalmoscópio, suas retinas também pareciam normais. Quando os pacientes apresentam tumores cerebrais de rápido crescimento que aumentam a pressão intracraniana e provocam vertigem e desorientação, observa-se que os discos ópticos às vezes parecem abaular-se da superfície da retina. Quando foi pedido para focar no dedo do médico à medida que ele era mantido em diferentes posições no seu campo visual (extrema esquerda, para cima, para baixo) os olhos do paciente permaneciam fixos sem anormalidades, mas eles desenvolviam rápidos movimentos espasmódicos, rítmicos quando o dedo era levado para a extremidade direita do paciente. Este padrão de movimento é chamado nistagmo e está frequentemente associado com anormalidades do aparelho vestibular da orelha interna ou das vias neurais envolvidas na integração reflexiva da cabeça e movimento dos olhos. O consumo excessivo de etanol pode desarranjar a função do vestíbulo e provocar nistagmo, mas as evidências não sugeriam que esta fosse a causa neste caso.

Reflita e revise 1

- Quais são as estruturas do aparelho vestibular e onde estão localizadas?

Uma condição que leva a disfunção do sistema vestibular é a ***doença de Ménière***, na qual um aumento anormal na pressão na orelha interna desarranja a função da cóclea e dos canais semicirculares. Esta doença se manifesta como episódios periódicos de vertigem e perda de equilíbrio, acompanhados de náuseas e vômitos; cada episódio pode durar de alguns segundos a varias horas. Como a cóclea também está envolvida, esta condição resulta também, às vezes, em sintomas auditivos incluindo tinido e/ou audição diminuída. A ausência de sintomas auditivos neste caso levou o médico a fazer mais perguntas ao paciente; quando perguntado em mais detalhes sobre o que acreditava disparar suas tonturas, ele disse que a tendência era ocorrer após movimentos rápidos da cabeça, especialmente quando girava sua cabeça para direita. Esta declaração foi uma pista essencial que levou ao diagnóstico correto.

O homem estava sofrendo de ***vertigem posicional paroxística benigna (VPPB)***, que envolve o desarranjo da função do aparelho vestibular ou suas vias neurais. Este tipo específico de vertigem, como a palavra *benigna* sugere, não está associado com dano grave ou permanente, ocorre esporadicamente, mas frequentemente de forma intensa e está associado com mudanças na posição da cabeça. Pode ocorrer em qualquer idade, mas acomete com maior frequência os idosos; isso é motivo de grande preocupação por causa da probabilidade de cair ao ficar tonto e a fragilidade dos ossos em muitos idosos. Embora a causa da VPPB não esteja clara na maioria dos casos, uma hipótese é que os cristais de carbonato de cálcio (otólitos) soltos associados com o aparelho vestibular flutuam para dentro dos canais semicirculares e interrompem o movimento normal do líquido. Os otólitos podem ser deslocados por lesão ou infecção na cabeça ou devido à degeneração normal do envelhecimento.

Um tratamento que obteve algum sucesso na redução dos sintomas do VPPB consiste em uma série de manipulações cuidadosamente coreografadas da posição da cabeça chamada de ***manobra de Epley*** (**Figura 7.49**). Os movimentos da cabeça são projetados para usar a força da gravidade para deslocar os otólitos soltos dos canais semicirculares e movê-los de volta para as membranas gelatinosas no utrículo e no sáculo. Os pacientes submetidos a esta manipulação ou semelhantes ficam curados do VPPB, pelo menos temporariamente. Após ser submetido ao procedimento duas vezes, a vertigem do fazendeiro desapareceu e ele conseguiu ficar em pé sozinho. Como em alguns casos são necessários múltiplos tratamentos, ele recebeu instruções sobre a autoadministração da manobra de Epley modificada em casa; dentro de 3 semanas, sua vertigem desapareceu.



Figura 7.49 Manobra de Epley. Este procedimento com múltiplas etapas ajuda a restaurar os otólitos soltos às suas posições normais no utrículo e no sáculo da orelha interna, assim, aliviando a vertigem.

Termos clínicos: doença de Ménière, manobra de Epley, pré-síncope, síncope, vertigem, vertigem posicional paroxística benigna (VPPB)

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Escolha a afirmativa *verdadeira*:
   a. A modalidade de energia à qual um dado receptor sensorial responde no funcionamento normal é conhecida como “estímulo adequado” para esse receptor.
   b. Os potenciais receptores são do tipo “tudo ou nada”, ou seja, têm a mesma magnitude independente da força do estímulo.
   c. Quando a frequência dos potenciais de ação ao longo dos neurônios sensoriais é constante durante um estímulo, é chamada de “adaptação”.
   d. Quando as unidades sensoriais têm grandes campos receptivos, a acuidade da percepção é maior.
   e. A “modalidade” refere-se à intensidade de um dado estímulo.

2. Usando um único eletrodo de registro intracelular, em qual parte de um neurônio sensorial você poderia registrar simultaneamente os potenciais receptores e os potenciais de ação?
   a. No corpo celular
   b. No nó de Ranvier mais próximo da extremidade periférica
   c. No receptor de membrana onde ocorre o estímulo
   d. Nas terminações axônicas centrais no SNC
   e. Não existe um ponto único onde ambos possam ser medidos.

3. Qual opção descreve melhor a "inibição lateral" no processamento sensorial?
    a. As sinapses pré-sinápticas axo-axonais reduzem a liberação do neurotransmissor nas sinapses excitatórias.
    b. Quando um estímulo é mantido por longo tempo, a frequência dos potenciais de ação dos receptores sensoriais diminui com o passar do tempo.
    c. Aportes descendentes provenientes do tronco encefálico inibem vias de dor aferentes na medula espinal.
    d. Interneurônios inibitórios reduzem os potenciais de ação provenientes de receptores na periferia de uma região estimulada.
    e. Os potenciais receptores aumentam em magnitude com a força de um estímulo.
4. Qual região do cérebro tem o córtex visual primário?
    a. Lobo occipital
    b. Lobo frontal
    c. Lobo temporal
    d. Córtex somatossensorial
    e. Área de associação do lobo parietal
5. Qual tipo de receptor *não* codifica uma sensação somática?
    a. Receptor de estiramento de fuso muscular
    b. Nociceptor
    c. Corpúsculo de Pacini
    d. Termorreceptor
    e. Célula ciliada coclear
6. Qual opção melhor descreve a visão de uma pessoa com miopia não corrigida?
    a. O globo ocular é muito longo; os objetos distantes são focalizados na retina quando o músculo ciliar se contrai.
    b. O globo ocular é muito longo; os objetos próximos são focalizados na retina quando o músculo ciliar está relaxado.
    c. O globo ocular é muito longo; os objetos próximos não podem ser focalizados na retina.
    d. O globo ocular é muito curto; os objetos distantes não podem ser focalizados na retina.
    e. O globo ocular é muito curto; os objetos próximos são focalizados na retina quando o músculo ciliar está relaxado.
7. Se um paciente sofre um acidente vascular cerebral que destrói o trato óptico no lado direito do cérebro, qual dos defeitos visuais a seguir resultará?
    a. Ocorrerá cegueira completa.
    b. Não terá visão no olho esquerdo, mas a visão será normal no olho direito.
    c. O paciente não perceberá as imagens de objetos que atingem a metade esquerda da retina no olho esquerdo.
    d. O paciente não perceberá as imagens de objetos que atingem a metade direita da retina no olho direito.
    e. Nenhum dos olhos perceberá objetos no lado direito do campo visual do paciente.
8. Qual opção descreve corretamente uma etapa na transdução do sinal auditivo?
    a. O deslocamento da membrana basilar em relação à membrana tectória estimula os estereocílios nas células ciliadas.
    b. As ondas de pressão na janela oval provocam vibrações do martelo, que são transferidas via estribo para a janela redonda.
    c. O movimento do estribo provoca oscilações na membrana timpânica, que está em contato com a endolinfa.
    d. As oscilações do estribo contra a janela oval ativam ondas de pressão nos canais semicirculares.
    e. O martelo, a bigorna e o estribo estão localizados na orelha interna, dentro da cóclea.
9. Uma pessoa na posição ortostática e olhando por sobre seu ombro esquerdo subitamente gira a cabeça para olhar por sobre seu ombro direito. Como o sistema vestibular detecta este movimento?
    a. O utrículo vai de uma posição vertical para horizontal e os otólitos estimulam os estereocílios.
    b. Os receptores de estiramento nos músculos do pescoço enviam potenciais de ação para o aparelho vestibular, que os retransmite para o cérebro.
    c. O líquido dentro dos canais semicirculares permanece imóvel, dobrando a cúpula e os estereocílios à medida que a cabeça gira.
    d. O movimento faz a endolinfa na cóclea girar da direita para a esquerda, estimulando as células ciliadas internas.
    e. A contrarrotação do humor aquoso ativa uma resposta de nistagmo.
10. Qual categoria de células receptoras de paladar o MSG (glutamato monossódico) estimula com maior intensidade?
    a. Salgado
    b. Amargo
    c. Doce
    d. Umami
    e. Azedo

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade,

consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Descreva vários mecanismos pelos quais a dor poderia teoricamente ser controlada clínica ou cirurgicamente. *Dica*: ver as Figuras 7.16 e 7.20 e também consultar a Figura 6.34 se for necessário.
2. Em quais dois locais as lesões do SNC interfeririam na percepção de que calor está sendo aplicado no lado direito do corpo? Em quais dois locais as lesões do SNC interfeririam com a percepção de que calor está sendo aplicado nos dois lados do corpo? *Dica*: ver Figura 7.20A para ajuda.
3. Qual seria a visão após um fármaco ter destruído todos os cones na retina? *Dica*: pense além da cor.
4. O dano a quais partes do córtex cerebral poderia explicar os comportamentos a seguir? (a) Uma pessoa tromba com uma cadeira colocada em seu caminho. (b) A pessoa não tromba com a cadeira, mas ela não sabe para que serve a cadeira. *Dica*: ver Figura 7.13.
5. Como o conceito de dor referida poderia complicar a avaliação clínica da origem da dor somática de um paciente? *Dica*: ver Figuras 7.17 e 7.18.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio geral crítico da fisiologia é que a *homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevida*. Como os receptores sensoriais responsáveis por detectar estímulos dolorosos (nociceptores) poderiam contribuir para a homeostasia?
2. Como o mecanismo de transdução sensorial nos sistemas vestibular e auditivo demonstra a importância do princípio geral da fisiologia de que *troca controlada de materiais ocorre entre compartimentos e através das membranas celulares*?
3. A elaboração (enrugamento) da área superficial para maximizar a capacidade funcional é um tema comum no corpo, ilustrando o princípio geral de fisiologia de que *a estrutura é um determinante da função e coevoluiu com ela*. Cite um exemplo deste capítulo.

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 7.2 Potenciais receptores não seriam afetados porque não são mediados por canais iônicos regulados por voltagem. A propagação do potencial de ação para o SNC também seria normal porque depende apenas de canais de Na^+ e K^+ regulados por voltagem. Todavia, o fármaco inibiria a liberação do neurotransmissor pela terminação axônica central, porque a exocitose de vesículas requer a entrada de Ca^{2+} pelos canais iônicos regulados por voltagem.

Figura 7.6 Embora a área da pele dos lábios seja muito menor do que a do dorso, o número muito maior de neurônios sensoriais originários nos lábios requer uma área de processamento maior no córtex somatossensorial do cérebro. Ver na Figura 7.21 uma representação diagramática das áreas corticais envolvidas no processamento sensorial.

Figura 7.15 Corpúsculos de Pacini são receptores de adaptação rápida e esta propriedade é conferida pela cápsula de tecido conjuntivo preenchida com líquido que os circunda. Quando é aplicada pressão inicialmente, o líquido na cápsula comprime a extremidade do neurônio, abrindo canais iônicos inespecíficos regulados mecanicamente e levando a despolarização e potenciais de ação. Entretanto, o líquido então se redistribui dentro da cápsula, retirando a pressão da extremidade nervosa; consequentemente, os canais se fecham e o neurônio repolariza. Quando a pressão é removida, a redistribuição da cápsula de volta a seu formato original deforma brevemente a extremidade do neurônio, mais uma vez, resultando em uma breve despolarização. Sem a cápsula especializada, a extremidade do neurônio aferente se torna um receptor de adaptação lenta; enquanto a pressão estiver sendo aplicada, os mecanorreceptores permanecem abertos e o potencial receptor e os potenciais de ação persistem.

Figura 7.18 Como o campo de dor referida para os pulmões e o diafragma é o pescoço e ombro, não é incomum as pessoas com infecções das vias respiratórias inferiores reclamarem de rigidez ou dor no pescoço. As infecções pulmonares são, com frequência, acompanhadas por um acúmulo de líquido nos pulmões, que é detectável à ausculta com estetoscópio como sons crepitantes ou bolhosos durante a respiração.

Figura 7.20 A sensibilidade de todas as partes do corpo acima do nível da lesão seria normal. Abaixo do nível da lesão, entretanto, existiria um padrão misto de perda sensorial. O tato epicrítico, a pressão e a propriocepção seriam perdidos do lado esquerdo do corpo abaixo do nível da lesão porque a informação ascende na medula espinal no lado em que ela entra sem cruzar a linha média até alcançar o tronco encefálico. A sensação de dor e temperatura seria perdida do lado direito do corpo abaixo da lesão porque estas vias cruzam imediatamente ao entrar e ascendem pelo lado oposto da medula espinal.

Figura 7.22 As capacidades sensoriais nos seres humanos (e nos animais) requerem estruturas que consigam detectar um estímulo como energia eletromagnética. As leis da física relacionam o comprimento de onda e a frequência de tal radiação e determinam sua energia. Apenas alguns comprimentos de onda e energias são detectados pelo aparato sensorial do olho humano. A radiação eletromagnética que tem mais ou menos energia que uma estreita banda correspondente a poucas centenas de nanômetros de comprimento de onda não pode ser detectada pelo olho; isto é o que define a luz "visível". A frequência da onda eletromagnética nesta Figura é [2 ciclos/ms $\times$ 1.000 ms/s] ou 2×10^3 Hz (2.000 ciclos por segundo). Não seria visível, porque as frequências de luz visível estão na faixa de 10^{14} a 10^{15} Hz.

Figura 7.28 A vitamina A é a fonte do cromóforo retinal que é a parte do fotopigmento rodopsina que deflagra a resposta dos bastonetes à luz. Como o retinal também é usado nos fotopigmentos dos cones, uma grave deficiência de vitamina A resultaria no comprometimento da visão sob todas condições de iluminação, sendo geralmente mais perceptível à noite quando há menos luz disponível.

Figura 7.31

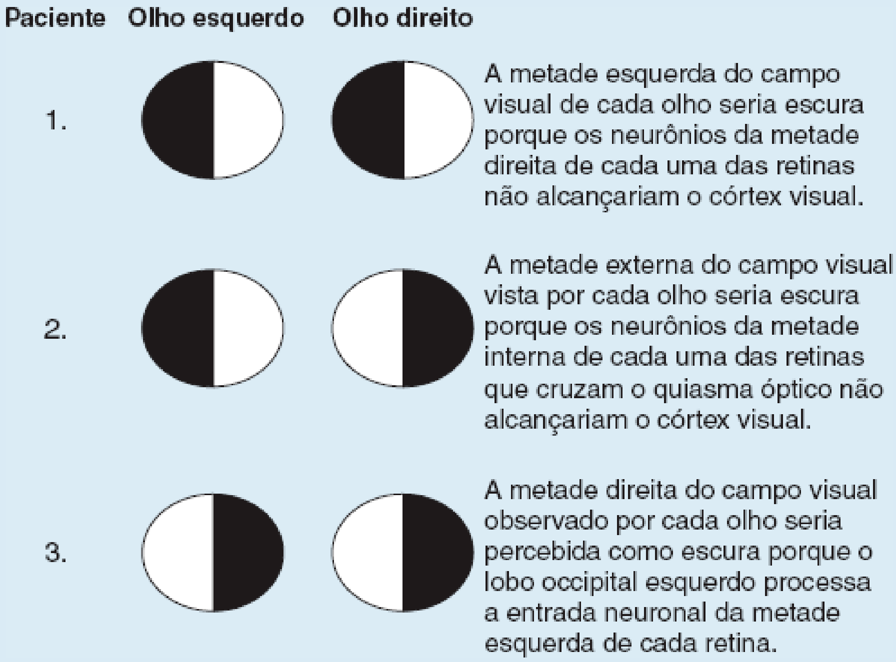


Figura 7.32 A maioria das pessoas que olha fixamente para um fundo amarelo percebe uma pós-imagem de um círculo azul ao redor do quadrado. Isto ocorre porque a fixação prolongada do olhar na cor amarela ativa a maioria do retinal disponível nos fotopigmentos dos cones vermelhos e verdes (ver Figura 7.32A), efetivamente fatigando-os até um estado de sensibilidade reduzida. Quando a pessoa desvia o olhar para o fundo branco (a luz branca contém todos os comprimentos de onda da luz), apenas os cones azuis estão disponíveis para responder, então é percebido um círculo azul até que os cones vermelhos e verdes se recuperem.

Figura 7.39 Embora um tom de aviso de 80 dB não seja alto o suficiente para causar dano à audição, ele pode ativar a contração dos músculos estapédio e tensor do tímpano. Com estes músculos contraídos, o movimento dos ossículos da orelha média é amortecido durante a explosão de arma de 140 dB, reduzindo a transmissão do som danosamente alto para a orelha média.

Figura 7.40 A audição começa com a chegada da energia sonora atingindo o tímpano (tambor da orelha). A energia é transferida para o movimento do tímpano que, por sua vez, transfere a energia para os ossos na orelha média. Essa energia é transferida para os líquidos da orelha interna e, depois, para a membrana basilar. Por sua vez, a energia oriunda do movimento desta membrana é transferida para as células ciliadas que, uma vez ativadas, geram sinais elétricos que são enviados para o cérebro. Portanto, a energia da pressão do som no ambiente sofre uma série de transformações até terminar na forma de correntes elétricas fluindo pelas membranas neuronais.

Figura 7.41 A proteína de transporte responsável pela reabsorção de K^+ (junto com Na^+ e Cl^2) no rim também está presente nas células epiteliais que circundam o ducto coclear. Aparentemente sua função é gerar a concentração incomumente elevada de K^+ encontrada na endolinfa. A inibição desse transportador com furosemida reduz a concentração de K^+ na endolinfa, o que reduz a capacidade de despolarização das células ciliadas quando as ondas sonoras dobram as ligações apicais. A redução da despolarização reduz a entrada de Ca^{2+}, a liberação de glutamato e os potenciais de ação no nervo coclear, o que, por sua vez, reduz a percepção do som.

CAPÍTULO 8

Consciência, Cérebro e Comportamento



A função cerebral é monitorada por um eletroencefalograma (EEG).

Os Capítulos 6 e 7 apresentaram alguns dos mecanismos fundamentais responsáveis pelo processamento de informações no sistema nervoso. O foco foi na transmissão de informações nos neurônios, entre neurônios e do sistema nervoso periférico (SNP) para o sistema nervoso central (SNC). Neste capítulo, você aprenderá sobre as funções de ordem superior e o processamento de informações mais complexas que ocorre no SNC. Discutimos o fenômeno geral da consciência e suas condições variáveis de existência, assim como alguns dos mecanismos neurais importantes envolvidos no processamento de nossas experiências. Embora os avanços nas técnicas eletrofisiológicas e de imagem cerebral estejam rendendo fascinantes descobertas, ainda há muito que não sabemos sobre estes tópicos. Se você pode imaginar que, para qualquer neurônio específico, podem existir até 200.000 outros neurônios que se conectam a ele por meio de sinapses, você pode começar a apreciar a complexidade dos sistemas que controlam até mesmo o comportamento mais simples.

O princípio geral de fisiologia mais claramente apresentado neste capítulo é que o fluxo de informações entre as células, tecidos e órgãos é uma característica essencial da homeostasia e permite a integração de processos fisiológicos. As "informações" do sistema nervoso discutidas previamente envolveram fenômenos como gradientes químicos e elétricos, potenciais graduados e potenciais de ação. São elementos fisiológicos essenciais para os processos de ordem superior discutidos neste capítulo, que incluem nossas capacidades para conscientemente prestar atenção, ser motivado, aprender, lembrar e comunicar-se com os outros. Essas competências são determinantes essenciais de vários comportamentos complexos que nos ajudam a manter a homeostasia. ■

8.1 Estados de consciência

O termo *consciência* inclui dois conceitos distintos: **estados de consciência** e **experiências conscientes**. O primeiro conceito refere-se aos níveis de estado de alerta, tais como estar acordado, sonolento ou dormindo. O segundo refere-se às experiências de que uma pessoa está ciente – pensamentos, sentimentos, percepções, ideias, sonhos, raciocínio – durante qualquer um dos estados de consciência.

O estado de consciência de um indivíduo é definido de duas maneiras: (1) pelo comportamento, abrangendo o espectro desde máxima atenção até o coma; e (2) pelo padrão de atividade cerebral que pode ser registrado eletricamente. Este registro, conhecido como **eletroencefalograma (EEG),** retrata a diferença de potencial elétrico entre diferentes pontos na superfície do couro cabeludo. O EEG é uma ferramenta tão útil na identificação de diferentes estados de consciência que começaremos com ele.

Eletroencefalograma

A atividade neural é manifestada por sinais elétricos conhecidos como potenciais graduados e potenciais de ação (Capítulo 6). É possível registrar a atividade elétrica nos neurônios cerebrais – particularmente aqueles no córtex próximo à superfície do cérebro – a partir do lado externo da cabeça. Os eletrodos, que são fios ligados à cabeça por uma pasta salina que conduz eletricidade, captam sinais elétricos gerados no cérebro e os transmitem para um aparelho que os registra na forma de EEG.

Embora muitas vezes pensemos em atividade elétrica nos neurônios em termos de potenciais de ação, estes não contribuem geralmente de forma direta para o EEG. Os potenciais de ação em neurônios individuais são também muito pequenos para serem detectados em um registro de EEG. Em vez disso, os padrões de EEG são em grande parte derivados dos potenciais graduados sincrônicos – neste caso, potenciais pós-sinápticos somados (ver Capítulo 6) em muitas centenas de milhares de neurônios cerebrais que se situam sob os eletrodos de registro. A maior parte do sinal elétrico registrado no EEG origina-se nas células piramidais do córtex (ver a Figura 6.39). As extensões dessas grandes células localizam-se próximas e perpendicularmente à superfície cerebral e o EEG registra os potenciais pós-sinápticos em seus dendritos.

Os padrões de EEG são formas de ondas complexas com grandes variações, tanto em amplitude quanto em frequência (**Figura 8.1**). (As propriedades de uma onda são resumidas na Figura 7.22.) A amplitude da onda, medida em microvolts (μV), indica a atividade elétrica de um tipo semelhante que está ocorrendo sob os eletrodos de registro em qualquer momento. Amplitude grande indica que muitos neurônios estão sendo ativados simultaneamente. Em outras palavras, indica o grau de disparo sincrônico dos neurônios que estão gerando a atividade sináptica. Por outro lado, uma amplitude pequena indica que esses neurônios estão menos ativados ou estão disparando de forma assincrônica. A amplitude pode variar de 0,5 a 100 μV, que é aproximadamente 1.000 vezes menor do que a amplitude de um potencial de ação.

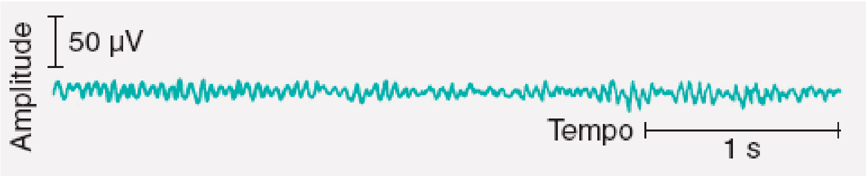


Figura 8.1 Padrões de EEG são em forma de onda. Isso representa um EEG característico registrado a partir do lobo parietal ou occipital de uma pessoa acordada, relaxada, com uma frequência de aproximadamente 20 Hz e uma amplitude média de 20 µV.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é a duração aproximada de cada onda neste registro?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A frequência da onda indica quantas vezes ela cicla da amplitude máxima a mínima e novamente. A frequência é medida em hertz (Hz ou ciclos por segundo) e pode variar de 0,5 a 40 Hz ou mais. Quatro faixas de frequência distintas que definem diferentes estados de consciência são características dos padrões de EEG. Em geral, as menores frequências do EEG indicam estados menos responsivos, tais como o sono, enquanto as frequências maiores indicam o estado de alerta aumentado. Como veremos, um estágio do sono é uma exceção para esta relação geral.

As redes neuronais subjacentes às oscilações ondulatórias no EEG e como elas funcionam ainda não são totalmente compreendidos. Os padrões de onda variam não apenas em função do estado de consciência, mas também de acordo com o local onde são registrados no couro cabeludo. A concepção atual é que agrupamentos de neurônios no tálamo são particularmente importantes; eles produzem uma frequência flutuante de potenciais de ação através de neurônios que vão do tálamo para o córtex. Esse efluxo, por sua vez, causa um padrão rítmico de atividade sináptica nos neurônios piramidais do córtex. Como observado previamente, a atividade sináptica cortical – não a atividade das estruturas talâmicas profundas – compreende a maior parte de um sinal de EEG registrado. A sincronicidade da atividade sináptica cortical (em outras palavras, a amplitude do EEG) reflete o grau de disparo sincronizado dos agrupamentos neuronais talâmicos que estão gerando o EEG. Esses agrupamentos, por sua vez, recebem o aporte de áreas do cérebro envolvidas no controle do estado consciente. As pesquisas também estão começando a identificar e medir as ondas de atividade coordenada do EEG que se espalham entre determinadas regiões do córtex somatossensorial e motor em resposta ao aporte (*input*) sensorial e durante o desempenho de tarefas motoras.

O EEG é clinicamente útil no diagnóstico de doenças neurológicas, assim como no diagnóstico de coma e morte encefálica. Era inicialmente utilizado também na detecção de áreas cerebrais danificadas por tumores, coágulos sanguíneos ou hemorragia. No entanto, a resolução espacial muito maior de técnicas modernas de imagem, tais como ***tomografia por emissão de pósitrons*** (***PET***) e ***ressonância magnética*** (***RM***), torna essas técnicas muito superiores para a detecção e a localização de áreas do cérebro danificadas nesses casos (ver adiante nas Figuras 19.6 e 19.7).

A alteração de um padrão menos sincronizado de atividade elétrica (EEG de pequena amplitude) para um padrão altamente sincronizado pode ser um prelúdio para a “tempestade elétrica” que significa uma crise epiléptica. A ***epilepsia*** é uma doença neurológica comum, ocorrendo em aproximadamente 1% da população. Manifesta-se em formas leves, intermediárias e graves e está associada com descargas anormalmente sincronizadas dos neurônios cerebrais. Essas descargas são refletidas no EEG como ondas recorrentes com grandes amplitudes distintivas (até 1.000 µV) e pontas (*spikes*) individuais ou combinações de pontas e ondas (**Figura 8.2**). A epilepsia também está associada a alterações comportamentais que variam de acordo com a parte do cérebro afetada e a gravidade, e podem incluir contração muscular involuntária e perda temporária da consciência. Na maioria dos casos, a causa de epilepsia não pode ser determinada. Entre os deflagradores conhecidos estão lesão cerebral traumática, desenvolvimento cerebral pré-natal anormal, doenças que alteram o fluxo sanguíneo do cérebro, etilismo e uso de drogas ilícitas, doenças infecciosas como meningite e encefalite viral, estresse extremo, privação de sono e exposição a toxinas ambientais, tais como chumbo ou monóxido de carbono.

Estado de vigília

Do ponto de vista comportamental, o estado de vigília está longe de ser homogêneo, refletindo a ampla variedade de atividades em que você pode estar envolvido em qualquer dado momento. O padrão de ondas mais proeminente no EEG de um adulto acordado, relaxado, cujos olhos estão fechados é uma oscilação de 8 a 12 Hz, conhecido como o **ritmo alfa** (**Figura 8.3A**). O ritmo alfa é mais bem registrado nos lobos parietal e occipital e está associado à diminuição dos níveis de atenção. Quando ritmos alfa são gerados, os indivíduos comumente relatam que se sentem relaxados e felizes. No entanto, as pessoas que normalmente apresentam mais ritmo alfa do que o habitual não demonstraram ser psicologicamente diferentes daqueles com menos ritmo alfa.

Quando as pessoas estão atentas a um estímulo externo ou estão pensando seriamente sobre algo, o ritmo alfa é substituído por oscilações de maior frequência (> 12 Hz) e menor amplitude, o **ritmo beta** (**Figura 8.3B**). Essa transformação, conhecida como o **despertar do EEG**, está associada ao ato de prestar atenção a um estímulo, em vez do ato de percepção em si. Por exemplo, se as pessoas abrem os olhos em um quarto completamente escuro e tentam enxergar, o despertar no EEG ocorre

mesmo que não percebam nenhum aporte visual. Com a atenção reduzida a estímulos repetitivos, o padrão de EEG é revertido para o ritmo alfa.

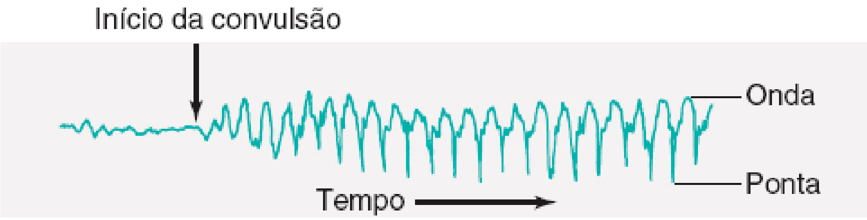


Figura 8.2 Padrão ponta-onda no EEG de um paciente durante uma crise epiléptica. A escala é a mesma observada na Figura 8.1.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Suponha que o paciente do qual este traçado foi registrado tinha uma forma branda de epilepsia, com o único sintoma sendo alucinações visuais intensas. Em qual região da cabeça do paciente provavelmente foi realizada esta medida?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.



Figura 8.3 Registros dos ritmos alfa (**A**) e beta (**B**) no EEG. As ondas alfa variam de aproximadamente 8 a 12 Hz e possuem amplitudes maiores do que as ondas beta, que apresentam frequências iguais ou superiores a 13 Hz. A escala é a mesma da Figura 8.1. As ondas de maior frequência no EEG não mostradas, conhecidas como ondas gama (30 a 100 Hz), são observadas em indivíduos acordados processando os aportes sensoriais.

Uma pesquisa recente descreveu outro padrão EEG conhecido como **ritmo gama.** São oscilações de alta frequência (30 a 100 Hz) que se disseminam por grandes regiões do córtex e que parecem, em alguns casos, ser provenientes do tálamo. Frequentemente coincidem com a ocorrência de combinações de estímulos como ouvir barulhos e ver objetos e, acredita-se que sejam evidências de grande número de neurônios no cérebro unindo partes díspares de um evento ou cena vivenciada.

Sono

O padrão do EEG muda profundamente no sono, como demonstrado na **Figura 8.4**. À medida que uma pessoa torna-se cada vez mais sonolenta, seu padrão de onda faz a transição de um ritmo beta para um ritmo predominantemente alfa. Quando o sono efetivamente ocorre, o EEG desloca-se em direção a padrões de onda de menor frequência e maior amplitude, conhecidos como **o ritmo teta** (4 a 8 Hz) e o **ritmo delta** (mais lento que 4 Hz). O relaxamento da postura, diminuição da facilidade de despertar, aumento do limiar para os estímulos sensoriais e diminuição das eferências de neurônios motores acompanham essas alterações no EEG.

Existem duas fases do sono, os nomes dos quais dependem se os olhos se movem ou não por trás das pálpebras fechadas: **sono NREM** (movimento não rápido dos olhos) e **sono REM** (movimento rápido dos olhos). A fase inicial do sono – sono NREM – é subdividida em três estágios. Cada estágio sucessivo é caracterizado por um padrão EEG com uma frequência menor e maior amplitude do que o anterior. No estágio N1 do sono, as ondas teta começam a ficar intercaladas entre o padrão alfa. No estágio N2, salvas de alta frequência denominadas **fusos do sono** e **complexos K** de grandes amplitudes, ocasionalmente interrompem o ritmo teta. As ondas delta surgem primeiro, juntamente com o ritmo teta no estágio N3 do sono; à medida que esse estágio continua, o padrão dominante torna-se um ritmo delta, algumas vezes referido como um sono de ondas lentas.

O sono inicia com a progressão do estágio N1 para o estágio N3 do sono NREM, que normalmente leva 30 a 45 min. O processo então muda; o EEG adquire finalmente um padrão assincrônico de pequena amplitude e alta frequência, que parece muito similar ao estado de vigília e alerta (ver Figura 8.4, traçado inferior). Em vez de a pessoa acordar, contudo, as características comportamentais do sono continuam neste momento, mas este sono também inclui o movimento rápido dos olhos (REM).

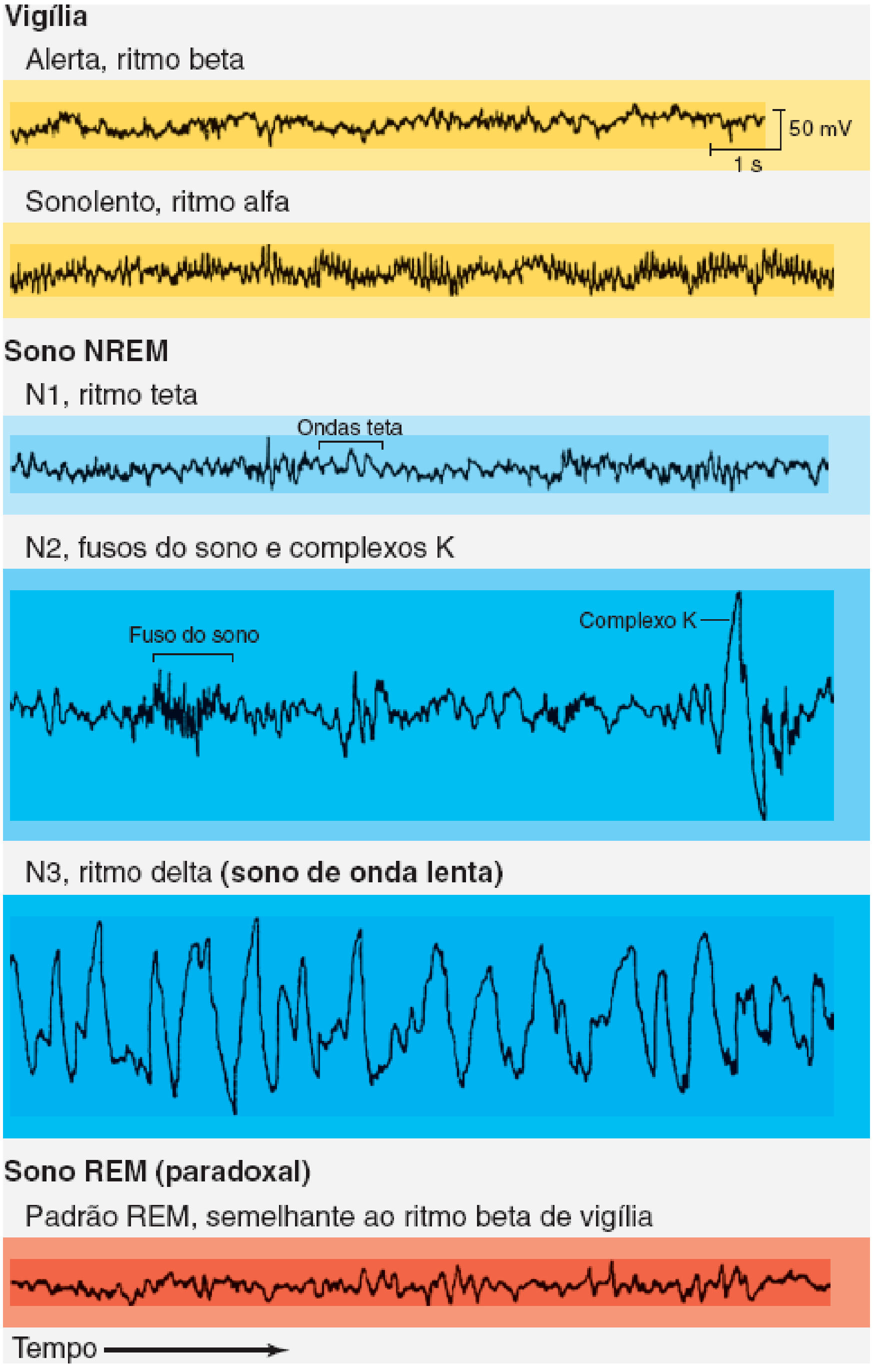


Figura 8.4 O registro do EEG de uma pessoa passando de um estado de vigília ao longo dos vários estágios de sono. As ondas delta de grande amplitude do sono de ondas lentas apresentam padrão de atividade sincronizada nos neurônios corticais. O padrão assincrônico durante o sono REM é semelhante ao observado em indivíduos acordados.

O sono REM também é denominado **sono paradoxal**, pois mesmo que uma pessoa esteja adormecida e tenha dificuldade para despertar, seu padrão de EEG mostra atividade intensa que é semelhante ao observado no estado de alerta e vigília. De fato, o consumo de O_2 cerebral é mais elevado durante o sono REM do que durante o NREM ou estados de vigília. Quando acordados durante o sono REM, os indivíduos frequentemente relatam que eles estavam sonhando. Isso é verdadeiro, mesmo em pessoas que geralmente não se lembram de estar sonhando quando despertam por conta própria.

Se ininterruptos, os estágios do sono ocorrem de modo cíclico, tendendo a se mover dos estágios NREM, N1 ao N2 ao N3, em seguida, retornando ao N2 e depois, para um episódio de sono REM. Registros contínuos em adultos mostram que o sono noturno total em média compreende de quatro a cinco ciclos, cada um durando 90 a 100 min (**Figura 8.5**). Significativamente mais tempo é gasto em NREM durante os primeiros poucos ciclos, mas o tempo gasto no sono REM aumenta no final de uma noite sem perturbação. Em adultos jovens, o sono REM constitui 20 a 25% do tempo total de sono; essa fração tende a declinar

progressivamente com a idade. Inicialmente, quando você transita da sonolência para o estágio N1 do sono, há uma considerável tensão nos músculos posturais, além de breves contrações musculares, denominadas espasmos hípnicos, que por vezes, ocorrem. Eventualmente, os músculos tornam-se progressivamente mais relaxados enquanto o sono NREM progride. Indivíduos que dormem e despertam durante o sono NREM relatam estarem sonhando com menos frequência do que aqueles que são despertados durante o sono REM. Os sonhos REM também tendem a parecer mais "reais" e ser mais emocionalmente intensos do que aqueles que ocorrem no sono NREM.

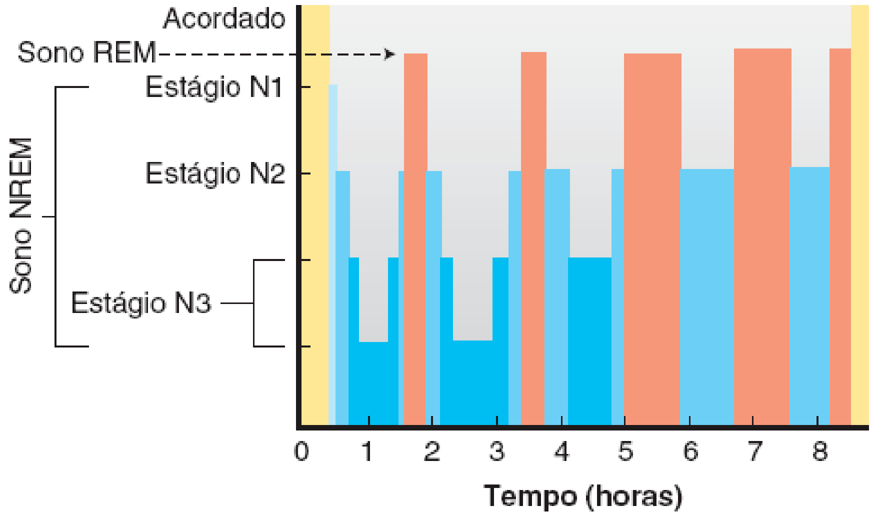


Figura 8.5 Representação esquemática da cronologia de estágios do sono em um adulto jovem. As cores nas colunas correspondem aos sinais do EEG mostrados na Figura 8.4.

Com várias exceções, a tensão no músculo esquelético, já reduzida durante o sono NREM, é marcantemente inibida durante o sono REM. Exceções incluem os músculos dos olhos que sofrem rápidas salvas de contrações e causam rápidos movimentos de varredura dos olhos, que dão a esse estágio de sono o seu nome. O significado desses movimentos oculares não é compreendido. Experimentos sugerem que eles não parecem correlacionar-se rigorosamente com o conteúdo dos sonhos; ou seja, o que o indivíduo que está dormindo está "vendo" em um sonho não parece afetar os movimentos oculares. Além disso, os movimentos oculares também ocorrem durante o sono REM em animais e humanos que são cegos desde o nascimento e, assim, não têm experiência em detectar objetos com os movimentos oculares. Outros grupos de músculos que são ativos durante o sono REM são os músculos respiratórios; de fato, a frequência respiratória é regularmente aumentada em comparação com o estado de vigília, relaxado. Em uma forma de doença conhecida como ***apneia do sono***, contudo, a estimulação dos músculos respiratórios temporariamente cessa, algumas vezes, centenas de vezes durante uma noite. A diminuição resultante nos níveis de oxigênio desperta repetidamente o indivíduo acometido pela apneia do sono, o qual é privado tanto do sono de ondas lentas como do sono REM. Como resultado, essa doença está associada à excessiva – e algumas vezes perigosa – sonolência durante o dia (ver o Capítulo 13 para uma discussão mais completa sobre a apneia do sono).

Durante o ciclo do sono, muitas alterações ocorrem por todo o corpo, além de tensão muscular alterada, proporcionando um excelente exemplo de princípio geral da fisiologia no qual as funções dos sistemas orgânicos são coordenadas umas com as outras. Durante o sono NREM, por exemplo, há liberações pulsáteis de hormônios provenientes da glândula pituitária anterior, tais como o hormônio do crescimento e os hormônios gonadotróficos (Capítulo 11). Dessa forma, um sono adequado é essencial para o crescimento normal em crianças e para a regulação da função reprodutora em adultos. Diminuição da pressão arterial, ritmo cardíaco e ritmo respiratório também ocorrem durante o sono NREM. O sono REM está associado a elevação e irregularidade na pressão arterial, ritmo cardíaco e ritmo respiratório.

Embora seja gasto cerca de um terço de nossas vidas dormindo, as funções do sono não são completamente compreendidas. Muitas linhas de pesquisa, contudo, sugerem que o sono é uma necessidade fundamental de um sistema nervoso complexo. O sono ou uma condição similar à de sono é uma característica encontrada em todo o reino animal, incluindo insetos, répteis, aves, mamíferos e outros. Estudos de privação do sono em humanos e em outros animais sugerem que o sono é uma exigência homeostática, similar à necessidade para alimento e água. A privação de sono prejudica o sistema imune, causa deficiências cognitivas e de memória e, em última análise, leva à psicose e até mesmo à morte. Muito da pesquisa em sono realizada em humanos é focada na importância do sono para a aprendizagem e formação da memória. Os estudos de EEG mostram que, durante o sono, o cérebro passa por uma reativação das vias neurais que foram estimuladas durante o prévio estado de vigília, no qual os indivíduos privados do sono apresentam retenção menos efetiva da memória. Com base nestes e em outros achados, muitos cientistas acreditam que parte do valor restaurador do sono encontra-se em facilitar as alterações químicas e estruturais responsáveis por amortecer a atividade global nas redes neurais do cérebro, ao mesmo tempo que conserva e reforça as sinapses em vias associadas à informação daquilo que é importante aprender e lembrar.

O **Quadro 8.1** resume os estados do sono.

Substratos neurais dos estados de consciência

Períodos de sono e vigília alternam-se cerca de 1 vez/dia; ou seja, manifestam um ritmo circadiano consistindo, em média, em 8 h dormindo e 16 h acordado. No período de sono deste ciclo circadiano, o sono NREM e o sono REM alternam-se, como podemos ver. Como mudamos do estado de vigília por intermédio do sono NREM e para o sono REM, a atenção é desviada para estímulos gerados internamente (sonhos), para que sejamos em grande parte insensíveis a estímulos externos. Embora o sono facilite nossa capacidade para reter memórias de experiências que ocorrem no estado de vigília, os sonhos geralmente são esquecidos de forma relativamente rápida. As regras rígidas para determinar a realidade também se tornam relaxadas durante o sonho, algumas vezes permitindo os sonhos bizarros.

Quais os processos fisiológicos que direcionam essas alterações cíclicas nos estados de consciência? Os núcleos do tronco encefálico (cerebral) e do hipotálamo estão envolvidos.

Conforme descrito no Capítulo 6, uma rede divergente do núcleo do tronco encefálico denominada formação reticular conecta o tronco encefálico às regiões amplas do cérebro e da medula espinal. Essa rede é essencial para a vida e integra um grande número de funções fisiológicas, incluindo controle motor, controle cardiovascular e respiratório, além de – relevante para a atual discussão – estados de consciência. A formação reticular do tronco encefálico e todos os componentes envolvidos na regulação da consciência são às vezes referidos como o **sistema de ativação reticular** (**SAR**). Este sistema consiste em agrupamentos de neurônios e vias neurais que se originam no tronco encefálico e no hipotálamo, diferenciados tanto pela sua distribuição anatômica como pelos neurotransmissores que liberam (**Figura 8.6**). Os neurônios do SAR projetam-se amplamente pelo córtex, assim como para áreas do tálamo que influenciam o EEG. A variação da ativação e inibição de grupos distintos desses neurônios é responsável por mediar transições entre os estados de vigília e de sono.

Quadro 8.1 **Estágios de sono-vigília.**

Estágio	Comportamento	EEG (ver Figuras 8.3 e 8.4)
Vigília e Alerta	Acordado, alerta com os olhos abertos	Ritmo beta (maior do que 12 Hz)
Vigília e relaxado	Acordado, relaxado com os olhos fechados	Principalmente o ritmo alfa (8 a 12 Hz) nos lobos parietal e occipital. Mudança para o ritmo beta em resposta a estímulos internos ou externos
Sonolência e relaxado	Fadigado, cansado ou entediado; as pálpebras podem estreitar e fechar; a cabeça pode começar a se inclinar; lapsos momentâneos de atenção e alerta. Sonolento, mas não adormecido	Diminuição na amplitude e frequência da onda alfa
Sono NREM (onda lenta)		
Estágio N1	Sono leve; facilmente desperto por estímulos moderados ou até mesmo por espasmos musculares do pescoço desencadeados por receptores de estiramento quando a cabeça se inclina; contínua falta de atenção	Ondas alfa reduzidas em frequência, amplitude e porcentagem de tempo presente; lacunas no ritmo alfa repleto de atividade teta (4 a 8 Hz) e delta (mais lento do que 4 Hz)
Estágio N2	Perda adicional de sensibilidade para ativação e despertar	Ondas alfa substituídas por ondas aleatórias de maior amplitude
Estágio N3	Sono profundo; no estágio N3, ativação e despertar ocorrem apenas com estimulação vigorosa	Muita atividade teta e delta; aumento progressivo na quantidade de delta
Sono REM (paradoxal)	Máximo relaxamento muscular e dificuldade de despertar; começa com 50 a 90 min após o início do sono, episódios repetitivos a cada 60 a 90 min, cada episódio com duração de aproximadamente 10 min; o sonho frequentemente ocorre, movimentos rápidos dos olhos atrás das pálpebras fechadas; aumento acentuado no consumo de O2 cerebral	O EEG é semelhante ao do estado de alerta e vigília

O estado de vigília é caracterizado pela ativação generalizada do córtex e do tálamo por vias ascendentes do SAR (ver Figura 8.6). Neurônios que se originam no tronco encefálico liberam os neurotransmissores monoaminérgicos norepinefrina, serotonina e histamina que, nesse caso, funcionam principalmente como neuromoduladores (ver Capítulo 6). Seus terminais axônicos estão distribuídos amplamente por todo o cérebro, onde intensificam a atividade sináptica excitatória. A sonolência que ocorre em pessoas que utilizam determinados anti-histamínicos pode ser resultante do bloqueio de aportes (*inputs*) histaminérgicos desse

sistema. Além disso, a acetilcolina dos neurônios na ponte e no prosencéfalo basal facilita a transmissão de informação sensorial ascendente pelo tálamo e também amplia a comunicação entre o tálamo e o córtex.

Neuropeptídios recentemente descobertos, denominados **orexinas** (um nome que significa "estimular o apetite"), também apresentam uma importante contribuição na manutenção do estado de vigília. São produzidos por neurônios no hipotálamo que apresentam projeções amplas por todo o córtex e tálamo. (Alguns cientistas também se referem a esses neuropeptídios como **hipocretinas**, porque são produzidas no *hipo*tálamo e compartilham alguma similaridade na sequência de aminoácidos com o hormônio *secretina*.) Os neurônios secretores de orexina também inervam densamente e estimulam o disparo de potenciais de ação pelos neurônios monoaminérgicos do SAR. Animais experimentais e humanos que não têm as orexinas ou seus receptores sofrem de ***narcolepsia***, uma condição caracterizada por ataques súbitos de sonolência que ocorrem de modo imprevisível durante o período de vigília normal. A importância das orexinas na vigília foi recentemente validada por experimentos demonstrando que o sono é induzido em pessoas consumindo um fármaco que bloqueia a ligação das orexinas aos seus receptores. A perda de neurônios orexinérgicos com a idade pode explicar por que pessoas mais velhas às vezes têm dificuldade para dormir.

O sono é caracterizado por um padrão marcantemente distinto de atividade neuronal e liberação de neurotransmissores. De importância central é o disparo ativo de neurônios no "centro de sono", um grupo de neurônios no núcleo pré-óptico ventrolateral do hipotálamo (ver Figura 8.6). Esses neurônios liberam o neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) para os neurônios de todo o tronco encefálico e hipotálamo, incluindo aqueles que secretam orexinas e monoaminas. A inibição dessas regiões reduz os níveis de orexina, norepinefrina, serotonina e histamina por todo o cérebro. Cada uma dessas substâncias está associada ao estado de alerta e excitação; portanto, a inibição de sua secreção pelo GABA tende a promover o sono. Isso explica os efeitos indutores de sono dos **benzodiazepínicos**, tais como ***diazepam*** e ***alprazolam***, que são agonistas do GABA e são utilizados para tratar ansiedade e insônia em algumas pessoas.

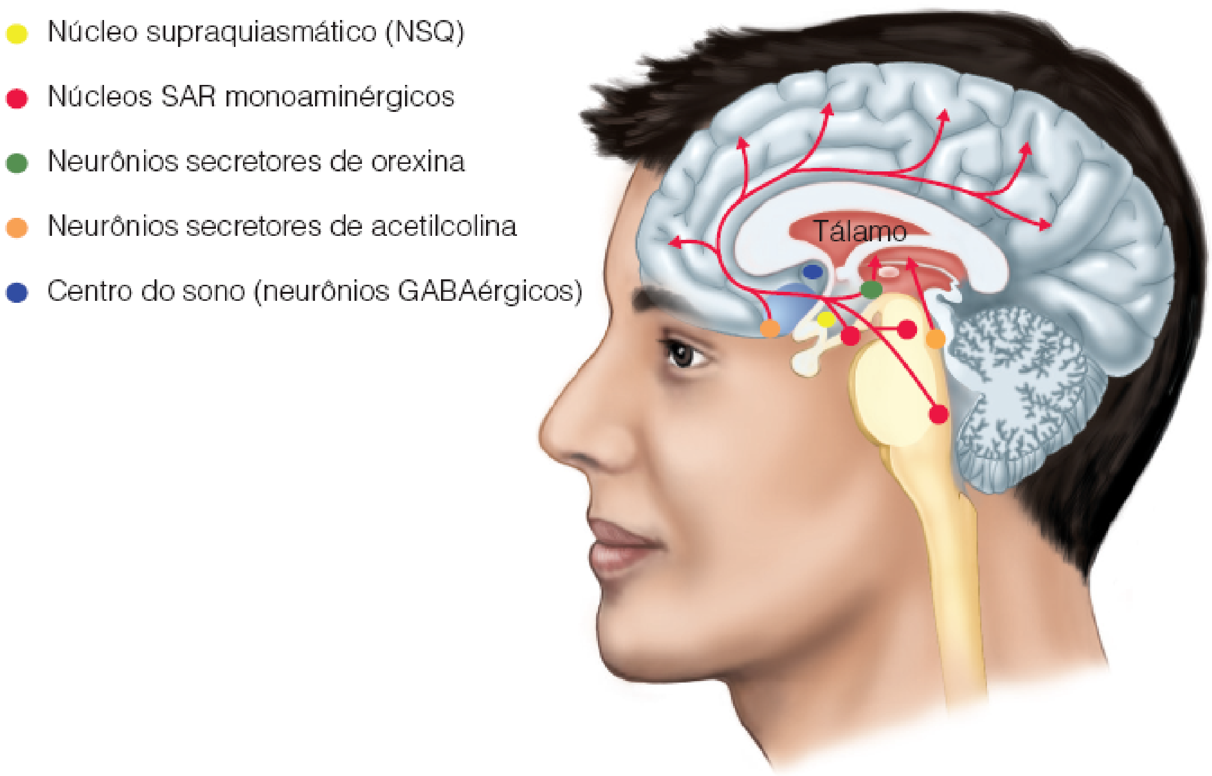


Figura 8.6 Regiões cerebrais envolvidas nos estados de regulação da consciência. As setas vermelhas indicam as vias principais de ativação ascendente do tálamo e do córtex pelo sistema de ativação reticular (SAR), durante o estado de vigília. Vias adicionais não mostradas na figura, que são importantes na manutenção da estimulação cortical, incluem o aporte excitatório para os núcleos do SAR monoaminérgicos de neurônios orexinérgicos e aportes inibitórios para o centro do sono a partir de núcleos do SAR monoaminérgicos. As monoaminas dos núcleos do SAR incluem histamina, norepinefrina e serotonina. Os neurônios produtores de orexina e os neurônios GABAérgicos do centro do sono são núcleos hipotalâmicos e os neurônios de acetilcolina estão no prosencéfalo e ponte.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Explicar por que alguns fármacos prescritos para tratar as reações alérgicas causam sonolência como um efeito adverso.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O padrão de liberação da acetilcolina varia em diferentes estágios do sono. É reduzido no sono NREM, mas no sono REM encontra-se aumentado em níveis similares àqueles no estado de vigília. O aumento em acetilcolina durante o sono REM facilita

a comunicação entre o tálamo e o córtex e aumenta a atividade cortical e o sonho que ocorre nesse estado.

A **Figura 8.7** mostra um modelo de fatores envolvidos na regulação da transição entre os estados de vigília e de sono. A transição para o estado de vigília é favorecida por três principais aportes para as células secretoras de orexina: (1) disparo de potenciais de ação pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), (2) indicadores de balanço energético negativo, e (3) estados emocionais excitatórios sinalizados pelo sistema límbico (ver Figura 6.40 e Seção 8.3 deste capítulo). O NSQ é o principal marca-passo circadiano do corpo (ver Capítulo 1); atrelado a um ciclo de 24 h pela luz e outros estímulos diários, ativa as células orexígenas pela manhã. Também desencadeia a secreção de melatonina no período da noite a partir da glândula pineal no cérebro. Embora a melatonina seja utilizada como uma substância "natural" para o tratamento de insônia e dissincronose de viagens aéreas (*jet lag*), ela ainda não demonstrou ser tão efetiva como uma pílula para dormir. Entretanto, ela provou induzir diminuição da temperatura corporal, um evento-chave para iniciar o sono.

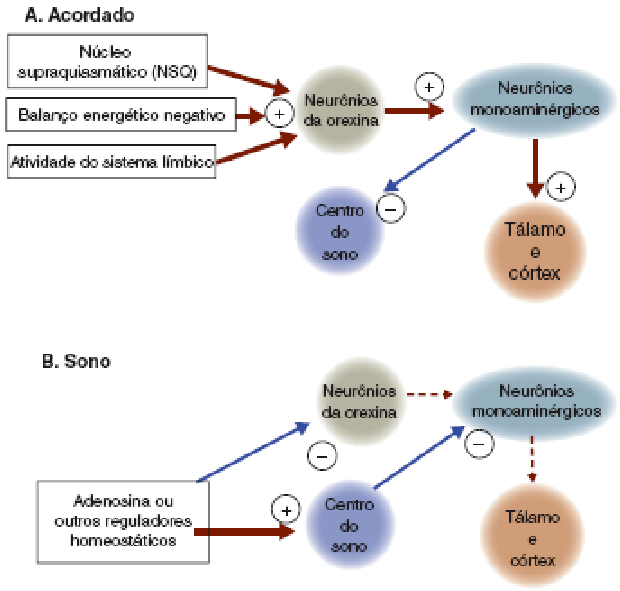


Figura 8.7 Um modelo de regulação das transições para estado de vigília (**A**) e sono (**B**). As setas vermelhas e os sinais de "+" indicam as influências estimulatórias, setas azuis e sinais de "–" indicam vias inibitórias. Os neurônios da orexina e o centro do sono estão no hipotálamo. Os neurônios monoaminérgicos liberam norepinefrina, serotonina e histamina. Adaptada de Sakurai, Takeshi. Nature Reviews, *Neuroscience* (8): pp. 171-181, March 2007.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como mencionado no texto, a interleucina 1, uma citocina indutora de febre cujas concentrações na circulação aumentam durante uma infecção, promove o estado de sono. Especule sobre algumas possíveis vantagens adaptativas de tal mecanismo.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os aportes do sistema metabólico e límbico para os neurônios orexinérgicos fornecem flexibilidade comportamental adaptativa para o início da vigília, de modo que, em circunstâncias especiais, nosso sono e os padrões de vigília possam variar do padrão típico de sono à noite e estar acordado durante o dia. Os indicadores metabólicos de equilíbrio energético negativo resultante de jejum prolongado incluem diminuição da glicemia, aumento das concentrações plasmáticas de um hormônio estimulante do apetite chamado grelina e concentrações reduzidas do hormônio supressor de apetite denominado leptina (ver Capítulo 16 para a descrição desses hormônios). Todas essas condições estimulam a liberação de orexina, que pode ser adaptativa porque o despertar resultante permitiria a busca de alimentos, em momentos nos quais você, de outra forma, estaria dormindo. Essa ligação entre metabolismo e vigília é um excelente exemplo de princípio geral da fisiologia no qual as funções dos sistemas orgânicos – neste caso, os sistemas nervoso e endócrino – são coordenados uns com os outros. Os aportes ao sistema límbico, codificando fortes emoções, tais como medo ou raiva, também estimulam os neurônios produtores de orexina. Isso pode ser adaptativo pela interrupção do sono em momentos nos quais precisamos responder a situações que afetam nosso bem-estar e sobrevivência.

Os fatores que ativam o centro do sono não são completamente compreendidos, mas acredita-se que a regulação homeostática por uma ou mais substâncias químicas esteja envolvida nesse processo. A necessidade de sono comporta-se como outras demandas homeostáticas do corpo. Os indivíduos privados de sono por um período prolongado apresentam, posteriormente, episódios prolongados de "recuperação" do sono, como se o corpo precisasse se livrar de alguns produtos químicos que foram acumulados. A adenosina (um metabólito do ATP) é um provável candidato. Sua concentração está aumentada no cérebro após um período prolongado de vigília e já foi demonstrado que reduz o disparo por neurônios orexinérgicos. Isso em parte explica o efeito estimulador da cafeína, que bloqueia os receptores de adenosina. O acúmulo de adenosina ou de outros reguladores homeostáticos também pode facilitar a transição para o estado de sono quando a pessoa normalmente estaria acordada, como

cochilar à tarde depois de ficar estudando até tarde para um exame. Outro potencial candidato químico indutor de sono é a interleucina 1, uma das citocinas pertencentes à família de mensageiros intercelulares com funções importantes no sistema imune (Capítulo 8). A interleucina 1 flutua em paralelo com os ciclos normais de sono-vigília e também já foi constatado que facilita o estado de sono.

Coma e morte cerebral

O termo ***coma*** descreve uma redução extrema na função mental causada por comprometimento estrutural, fisiológico ou metabólico do cérebro. Uma pessoa em coma exibe perda persistente da capacidade de estimulação excitatória, mesmo em resposta à estimulação vigorosa. Não há expressão comportamental externa de qualquer função mental, os olhos geralmente estão fechados e os ciclos de sono-vigília desaparecem. O coma pode resultar de lesão extensa no córtex cerebral; dano nos mecanismos excitatórios do tronco encefálico; interrupções das conexões entre o tronco encefálico e as áreas corticais; disfunções metabólicas; infecções cerebrais ou superdosagem de alguns fármacos, tais como sedativos, hipnóticos, narcóticos ou etanol. O coma pode ser reversível ou irreversível, dependendo do tipo, da localização e da gravidade do dano cerebral. Experimentos utilizando matrizes de alta densidade no EEG em alguns pacientes em coma sugerem que, mesmo que não exibam comportamentos ou respostas aos estímulos externos, eles podem ter algum nível de consciência.

Os pacientes em um coma irreversível frequentemente entram em um ***estado vegetativo persistente*** no qual os ciclos de sono-vigília estão presentes mesmo que o paciente não tenha noção do ambiente ao seu redor. Indivíduos em estado vegetativo persistente podem sorrir, chorar ou parecem reagir a elementos de seu ambiente. No entanto, não há evidências definitivas de que possam compreender esses comportamentos.

Um coma – mesmo quando irreversível – não é equivalente à morte. Ficamos, então, com a seguinte questão: Quando uma pessoa está realmente morta? Essa questão muitas vezes tem consequências médicas, legais e sociais urgentes. Por exemplo, com a necessidade de tecidos viáveis para o transplante de órgãos, torna-se importante saber quando o doador está legalmente morto para que os órgãos possam ser removidos o quanto antes logo após a morte.

A ***morte cerebral*** é atualmente aceita, pelas instituições médicas e jurídicas, como o critério para a morte, apesar da viabilidade de outros órgãos. A morte cerebral ocorre quando o cérebro já não funciona e parece não ter possibilidade de funcionamento novamente.

O problema agora se torna prático. Como sabemos quando uma pessoa (p. ex., alguém em coma) está em morte cerebral? Embora haja alguma variação em como os diferentes hospitais e médicos determinam a morte cerebral, os critérios listados no **Quadro 8.2** apresentam as normas de concordância geral. Vale mencionar que a causa de um coma tem de ser conhecida, porque os comas em decorrência do envenenamento por fármacos ou outras condições são frequentemente reversíveis. Também, os critérios especificam que não haja evidências de tecidos neurais funcionais acima da medula espinal, porque fragmentos de reflexos espinais podem persistir por várias horas ou mais, depois que o cérebro está morto (consultar o Capítulo 10 para obter exemplos de reflexos espinais). Os critérios para ausência de respiração espontânea (apneia) precisam ser avaliados com precaução. Os respiradores têm de ser desligados e a gasometria arterial monitorada cuidadosamente (ver Figura 13.21 e Quadro 13.6). Embora o aumento dos níveis de dióxido de carbono arterial tenha de ser permitido acima de um ponto crítico para o teste ser válido, logicamente, não é aconselhável permitir que os níveis de oxigênio arterial diminuam demais, devido ao perigo de dano cerebral adicional. Portanto, testes de apneia geralmente são limitados a uma duração de 8 a 10 min.

8.2 Experiências conscientes

As experiências conscientes são aqueles aspectos dos quais temos ciência – tanto internos, tais como uma ideia, ou externos, como um objeto ou evento. O aspecto mais evidente desse fenômeno é a consciência sensorial, mas também somos conscientes de estados internos, tais como fadiga, sede e felicidade. Estamos conscientes da passagem do tempo, do que estamos pensando no momento sobre, e de recordar conscientemente um fato aprendido no passado. Somos conscientes do raciocínio e execução do autocontrole e estamos conscientes de dirigir a nossa atenção para eventos específicos. Não menos importante, estamos conscientes do "eu".

Quadro 8.2	Critérios para morte cerebral.
I.	A natureza e a duração do coma têm de ser conhecidas.
	A. Dano estrutural conhecido no cérebro ou doença metabólica sistêmica irreversível
	B. Sem chance de intoxicação por fármacos, principalmente de agentes paralisantes ou sedativos
	C. Não há distúrbio endócrino, eletrolítico ou acidobásico grave que poderia ser reversível
	D. Paciente não sofrendo de hipotermia
II.	Não há função cerebral nem do tronco encefálico.
	A. Sem resposta aos estímulos dolorosos além dos reflexos da medula espinal
	B. Pupilas não responsivas à luz
	C. Sem movimento ocular em resposta à estimulação do reflexo vestibular ou toque da córnea

	D.	Apneia (ausência de respiração espontânea) por 8 a 10 min quando o respirador é removido e níveis de dióxido de carbono são permitidos aumentar acima de 60 mmHg
	E.	Reflexo de vômito ou tosse ausente; reflexos puramente espinais podem ser conservados
	F.	Exame neurológico confirmatório após 6 h
III.	Critérios suplementares (opcionais)	
	A.	EEG isoelétrico durante 30 min (amplitudes de onda menores do que 2 mV)
	B.	Respostas ausentes em estruturas vitais do tronco encefálico
	C.	Circulação cerebral intensamente reduzida

Fonte: Quadro adaptado de American Academy of Neurology, *Neurology* 74: 1911–1918 (2010).

A base para o conceito de experiência consciente é a questão da atenção seletiva.

Atenção seletiva

O termo **atenção seletiva** significa evitar a distração por estímulos irrelevantes, ao mesmo tempo buscando e focando em estímulos que são momentaneamente importantes. Tanto mecanismos voluntários como reflexos afetam a atenção seletiva. Um exemplo de controle voluntário da atenção seletiva familiar aos estudantes consiste em ignorar eventos perturbadores em uma biblioteca cheia enquanto estudam lá.

Outro exemplo de atenção seletiva é quando um novo estímulo é apresentado para um indivíduo relaxado que apresenta um padrão alfa no EEG. Isso promove uma mudança no EEG para o ritmo beta. Se o estímulo tiver significado para o indivíduo, mudanças comportamentais também ocorrem. A pessoa interrompe o que está fazendo; escuta atentamente e se volta para a fonte do estímulo, um comportamento chamado de **resposta orientadora**. Se a pessoa estiver se concentrando com afinco e não for distraída pelo novo estímulo, a resposta orientadora não ocorre. Também é possível centrar a atenção em um estímulo específico sem manifestar qualquer resposta comportamental.

Para a atenção ser direcionada apenas para estímulos significativos, o sistema nervoso precisa ter meios para avaliar a importância das informações sensoriais recebidas. Portanto, mesmo antes de darmos atenção a um objeto em nosso mundo sensorial e nos tornarmos conscientes disso, alguma dose de processamento já ocorreu. Este assim denominado **processamento pré-atentivo** direciona nossa atenção para a parte do mundo sensorial que é de especial interesse e prepara os processos perceptivos do cérebro para ele.

Se um estímulo for repetido, mas for considerado irrelevante, a resposta comportamental ao estímulo diminui progressivamente, um processo conhecido como **habituação**. Por exemplo, quando um sino barulhento é tocado pela primeira vez, ele pode evocar uma resposta orientadora, pois a pessoa pode se assustar ou ficar curiosa sobre o novo estímulo. Após vários toques, contudo, o indivíduo tem uma resposta progressivamente menor e acaba ignorando por completo o sino. Um estímulo externo de outro tipo ou o mesmo estímulo em uma intensidade diferente pode restaurar a resposta orientadora.

A habituação envolve a depressão da transmissão sináptica na via envolvida, possivelmente relacionada à inativação prolongada dos canais de Ca^{2+} nos terminais axônicos pré-sinápticos. Tal inativação resulta em influxo diminuído de Ca^{2+} durante a despolarização e, portanto, diminuição do neurotransmissor liberado por um terminal em resposta aos potenciais de ação.

Mecanismos neurais para atenção seletiva. Direcionar nossa atenção para um objeto envolve distintos processos neurológicos. Primeiramente, nossa atenção tem de ser desativada do seu foco atual. Então, a atenção tem de ser deslocada para o novo foco. Em seguida, a atenção precisa ser dedicada ao novo foco. Finalmente, é crucial que haja aumento do nível de vigília que produza atenção prolongada para o novo foco.

Uma área que tem importante função na orientação e na atenção seletiva está localizada no tronco encefálico, em que a interação de várias modalidades sensoriais em células individuais pode ser detectada experimentalmente. Os campos receptivos de diferentes modalidades se sobrepõem. Por exemplo, um aporte visual e auditivo partindo da mesma localização espacial irá exacerbar de modo significativo as taxas de disparo de algumas dessas assim chamadas células multissensoriais, enquanto o mesmo tipo de estímulo oriundo de diferentes locais terá pouco efeito ou pode até mesmo inibir sua resposta. Portanto, estímulos fracos podem reunir-se e aumentar a importância de cada um deles, fazendo com que a pessoa preste atenção no evento, enquanto um estímulo pequeno e isolado é ignorado.

O *locus ceruleus* é um dos núcleos monoaminérgicos do SAR. Está localizado na ponte, projeta-se para o córtex parietal e muitas outras partes do sistema nervoso central, sendo também implicado na atenção seletiva. O sistema de fibras proveniente do *locus ceruleus* ajuda a determinar qual área do cérebro irá ganhar predominância temporária no fluxo contínuo de experiência consciente. Esses neurônios liberam norepinefrina, que age como um neuromodulador para aumentar os sinais transmitidos por alguns aportes sensoriais. O efeito é aumentar a diferença entre os aportes sensoriais e outros sinais mais fracos. Portanto, os neurônios do *locus ceruleus* melhoram o processamento das informações durante a atenção seletiva.

O tálamo é outra região cerebral envolvida na atenção seletiva. É uma estação de retransmissão sináptica para a maioria das vias sensoriais ascendentes (ver a Figura 7.20). O aporte de regiões do córtex cerebral e do tronco encefálico consegue modular a atividade sináptica no tálamo, tornando-o um filtro que pode influenciar, seletivamente, a transmissão das informações sensoriais.

Existem também neurônios multissensoriais em áreas de associação do córtex cerebral (ver a Figura 7.13). Enquanto os neurônios do tronco encefálico lidam com os movimentos orientadores associados ao processo de prestar atenção para um estímulo específico, os neurônios corticais multissensoriais estão mais envolvidos na percepção do estímulo. Os pesquisadores estão apenas começando a compreender como ocorre a interação das várias áreas do sistema de atenção.

Alguns vislumbres sobre os mecanismos neurais da atenção seletiva estão sendo obtidos a partir de estudos em indivíduos com diagnóstico de ***déficit de atenção/transtorno de hiperatividade*** (***DA/TH***). Essa condição geralmente manifesta-se nos primeiros anos de vida e é o transtorno neurocomportamental mais comum em crianças em idade escolar (estimativas variam de 3 a 7%). O DA/TH é caracterizado pela dificuldade em manter a atenção seletiva e/ou impulsividade e hiperatividade. Estudos sobre o DA/TH ainda precisam revelar claramente as causas ambientais, mas há algumas evidências de base genética, porque o DA/TH tende a ocorrer em famílias. Os estudos funcionais de imagem dos cérebros de crianças com DA/TH indicaram a disfunção de regiões cerebrais nas quais a sinalização por catecolaminas é predominante, incluindo os núcleos da base e o córtex pré-frontal. Em consonância, o medicamento mais efetivo prescrito para o DA/TH é o ***metilfenidato***, que aumenta as concentrações sinápticas de norepinefrina (e dopamina).

Mecanismos neurais de experiências conscientes

As experiências conscientes são popularmente atribuídas à “mente”, uma palavra que evoca a imagem de um “eu” não neural, um fantasma interposto entre os impulsos aferentes e eferentes. A implicação é que a mente representa algo mais do que a atividade neural. A mente representa um somatório de atividade neural em um dado momento e não exige mais nada. No entanto, os cientistas estão apenas começando a entender os mecanismos que dão origem às experiências conscientes.

Iremos especular sobre este problema nesta seção. O raciocínio começa com a suposição de que a experiência consciente demanda processos neurais – sejam potenciais graduados ou potenciais de ação – em algum lugar no cérebro. Em qualquer momento, alguns desses processos correlacionam-se com a percepção consciente e outros não. Uma questão-chave aqui é, o que é diferente em relação aos processos que estamos cientes?

Uma suposição adicional é que a atividade neural que corresponde a uma experiência consciente reside não em um único agrupamento anatômico de “neurônios de consciência”, mas em um conjunto de neurônios que estão temporariamente funcionando juntos de uma maneira específica. Como podemos nos conscientizar de muitas coisas diferentes, pressupomos que este agrupamento de neurônios pode variar – oscilando, por exemplo, entre partes do cérebro que lidam com estímulos visuais ou auditivos, memórias ou novas ideias, emoções ou a linguagem.

Considere a percepção visual de um objeto. Diferentes aspectos de algo que vemos são processados por diferentes áreas do córtex visual – a cor do objeto por uma parte, seu movimento por outro, sua localização no campo visual por outro e a sua forma por outro – mas vemos *um* objeto. Não apenas percebemos o objeto; podemos conhecer também o seu nome e função. Além disso, ao vermos um objeto, também podemos às vezes escutá-lo ou cheirá-lo, o que requer a participação de áreas do cérebro além do córtex visual.

A participação simultânea de diferentes grupos de neurônios em uma experiência consciente também pode ser inferida para o sistema olfatório. Odores repulsivos e sedutores evocam diferentes reações, embora sejam processados na via olfatória. Os neurônios envolvidos na emoção também estão claramente associados a esse tipo de percepção.

Neurônios provenientes das várias partes do cérebro que simultaneamente processam diferentes aspectos da informação relacionados ao objeto que vemos são reconhecidos por formarem um “conjunto temporário” de neurônios. Sugere-se que a atividade sincronizada dos neurônios no conjunto temporário leve à percepção consciente do objeto que estamos vendo.

À medida que nos conscientizamos de outros eventos – talvez uma memória relacionada ao objeto – o conjunto de neurônios envolvidos na atividade sincrônica é alterado e um conjunto temporário distinto se forma. Em outras palavras, sugere-se que neurônios relevantes específicos em muitas áreas do cérebro funcionem em conjunto para formar a atividade unificada que corresponde à consciência.

Quais partes do cérebro estariam envolvidas nesse conjunto neuronal temporário? Obviamente, o córtex cerebral está envolvido. A remoção de áreas específicas do córtex elimina a consciência de apenas tipos específicos de consciência. Por exemplo, em uma síndrome denominada ***negligência sensorial***, o dano a áreas de associação do córtex parietal faz com que o indivíduo afetado negligencie partes do corpo ou partes do campo visual, como se eles não existissem. Pacientes com acidente vascular cerebral e lesão do lobo parietal, muitas vezes, não reconhecem a parte paralisada de seu corpo ou somente serão capazes de descrever alguns, mas não todos os elementos em um campo visual. A **Figura 8.8** mostra um exemplo de negligência sensorial como representado nos desenhos feitos por um paciente com lesão no lobo parietal, no lado direito do cérebro. Pacientes como esses são completamente inconscientes da parte esquerda da imagem visual. Áreas subcorticais, tais como o tálamo e os núcleos da base, podem também estar diretamente envolvidas na experiência consciente, ao contrário do hipocampo e cerebelo.

Afirmar que podemos usar um conjunto de neurônios e, depois, mudar para um novo conjunto em um momento posterior pode ser o mesmo que dizer que podemos focar a atenção em – ou seja, trazer para a percepção consciente – um objeto ou evento e em seguida, mudar o nosso foco de atenção para outro objeto ou evento em um momento posterior. Portanto, os mecanismos de percepção consciente e de atenção estão intimamente relacionados.

8.3 Motivação e emoção

A motivação é um fator, na maioria, se não em todos, comportamentos e emoções que acompanham muitas de nossas experiências conscientes. Os comportamentos motivados, tais como comportamentos sexuais, estão envolvidos no controle da maioria de nossos comportamentos diários e as emoções podem nos ajudar a alcançar as metas que estabelecemos para nós mesmos, bem como expressar nossos sentimentos.

Motivação

Os processos responsáveis pela qualidade direcionada à meta do comportamento são as **motivações** ou “impulsos”, para esse comportamento. A motivação pode levar a respostas hormonais, autônomas e comportamentais. O **comportamento motivado primário** é o comportamento relacionado diretamente à homeostasia – isto é, a manutenção de um ambiente interno relativamente estável, como obter algo para beber quando você está com sede. Em tal comportamento homeostático dirigido à meta, as “necessidades” específicas do corpo são satisfeitas. Assim, em nosso exemplo, a percepção de necessidade resulta de uma diminuição no conteúdo hídrico total do corpo e a satisfação correlata da necessidade é o retorno do volume de água corporal ao normal. Discutiremos posteriormente a integração neurofisiológica de muitos comportamentos homeostáticos dirigidos às metas (sede e ingestão de líquidos, Capítulo 14, ingestão de alimentos e regulação da temperatura, Capítulo 16).

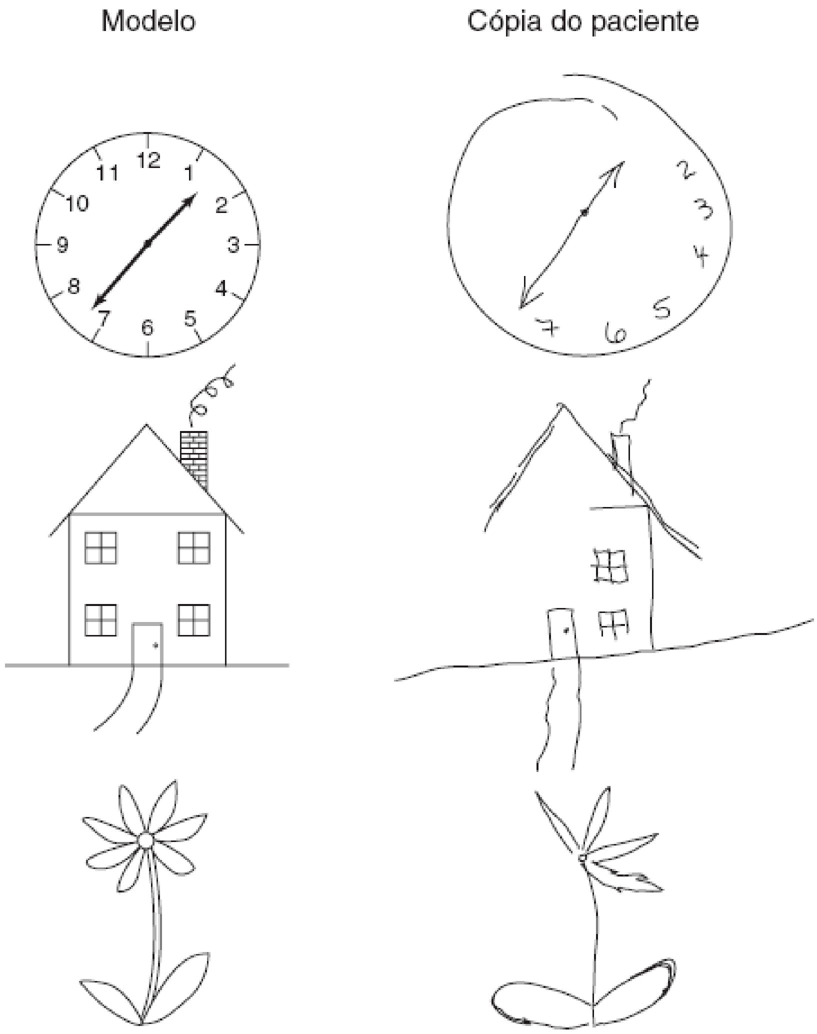


Figura 8.8 Negligência visual unilateral em um paciente com dano no lobo parietal direito. Embora os pacientes, tais como estes, não tenham comprometimento visual, não percebem parte do seu mundo visual. Os desenhos à direita foram copiados pelo paciente a partir dos desenhos à esquerda.

Em muitos tipos de comportamento, porém, a relação entre o comportamento e o objetivo principal é indireta. Por exemplo, a escolha de um determinado sabor de bebida tem pouca ou nenhuma relação com a homeostasia. A motivação neste caso é secundária. Grande parte do comportamento humano se enquadra nesta última categoria e é influenciada por hábito, aprendizado, intelecto e emoções – fatores que podem ser agrupados sob o termo “incentivos”. Muitas vezes, é difícil distinguir entre metas primárias e secundárias. Por exemplo, embora algum sal na dieta seja necessário para a sobrevivência, a maior parte do impulso para ingeri-lo é hedonística (para satisfação).

Os conceitos de recompensa e punição são inseparáveis da motivação. Recompensas são coisas pelas quais os organismos trabalham ou coisas que fazem com que o comportamento que leva até elas ocorra com mais frequência – em outras palavras, um

reforço positivo. As punições são o oposto.

Vias neurais. O sistema neural favorecendo a recompensa e a punição é parte do sistema de ativação reticular que, como você pode lembrar, surge no tronco encefálico e compreende vários componentes. O componente envolvido na motivação é conhecido como a **via mesolímbica da dopamina**: *meso-* porque surge na área do mesencéfalo do tronco encefálico; *límbico* porque envia suas fibras para áreas do sistema límbico, tais como o córtex pré-frontal, o núcleo *accumbens* e a superfície inferior do lobo frontal (**Figura 8.9**); e a *dopamina,* porque suas fibras liberam o neurotransmissor dopamina. A via mesolímbica da dopamina está implicada na avaliação da disponibilidade de incentivos e reforços (p. ex., perguntando, Vale a pena?) e na tradução da avaliação em ação.

Grande parte das informações disponíveis sobre os substratos neurais de motivação foi obtida em estudos de respostas comportamentais de animais a estímulos de recompensa ou punição. Uma maneira em que isso pode ser feito é utilizando a técnica de **autoestimulação cerebral**. Nessa técnica, um animal experimental acordado regula a taxa pela qual os estímulos elétricos são transmitidos por eletrodos implantados em áreas distintas do cérebro. As pequenas cargas elétricas enviadas ao cérebro fazem com que ocorra despolarização dos neurônios locais, assim, mimetizando o que poderia acontecer se esses neurônios fossem excitados espontaneamente. O animal experimental é colocado em uma caixa contendo uma alavanca que pode ser pressionada (**Figura 8.10**). Se nenhum estímulo for transmitido ao cérebro quando a barra é pressionada, o animal costuma pressioná-lo ocasionalmente de modo aleatório.

No entanto, se um estímulo for transmitido ao cérebro, como resposta à pressão na barra, diferentes comportamentos são observados, dependendo da localização dos eletrodos. Se o animal aumentar a taxa de pressão da barra acima do nível de pressão aleatória, o estímulo elétrico é, por definição, recompensador. Se o animal diminuir a taxa de pressão abaixo do nível aleatório, o estímulo será a punição. Assim, a taxa de pressão da barra com o eletrodo em diferentes áreas do cérebro é tomada como uma medida da efetividade da recompensa ou punição. Diferentes taxas de pressão são estabelecidas para diferentes regiões cerebrais.

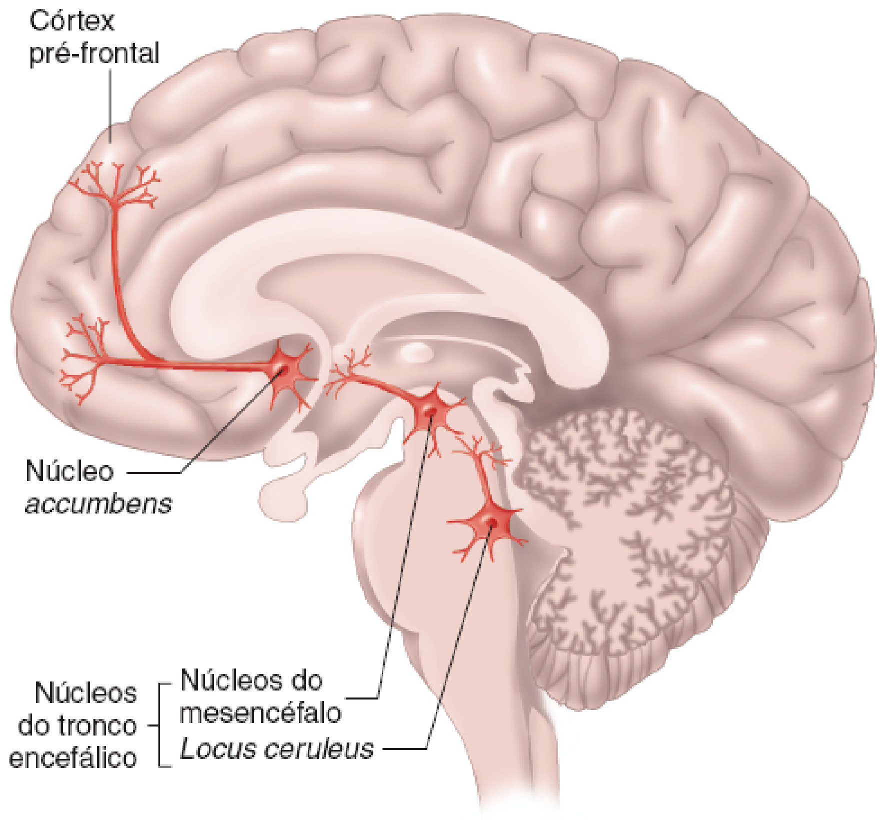


Figura 8.9 Desenho esquemático da via mesolímbica da dopamina. Várias substâncias psicoativas são consideradas trabalhar nessas áreas para aumento da recompensa cerebral.



Figura 8.10 Aparelho para experimentos de autoestimulação. Ratos, como o mostrado nesta figura, não parecem estar incomodados pelo eletrodo implantado. De fato, eles trabalham arduamente para obter a estimulação elétrica.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um princípio geral da fisiologia afirma que os processos fisiológicos são ditados pelas leis da química e da física. Como isso é exemplificado no experimento representado nesta figura?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os cientistas esperavam que o hipotálamo tivesse uma função na motivação, uma vez que os centros neurais para regulação de ingestão de alimentos e de líquido, controle de temperatura e comportamento sexual estão localizados lá. De fato, verificou-se que a autoestimulação cerebral de regiões laterais do hipotálamo serve como recompensa positiva. Sabe-se que animais com eletrodos nessas áreas pressionam uma barra para estimular seus cérebros 2.000 vezes por hora, continuamente por 24 h, até que entrem em colapso por exaustão. De fato, a estimulação elétrica do hipotálamo lateral é mais gratificante do que as recompensas externas. Ratos famintos, por exemplo, muitas vezes ignoram o alimento disponível e preferem a estimulação de seus cérebros naquele local.

Embora os locais de recompensa – particularmente aqueles para o comportamento motivado primário – estejam mais densamente acumulados no hipotálamo lateral do que em qualquer outro lugar no cérebro, a autoestimulação pode ocorrer em um grande número de áreas cerebrais. Os comportamentos motivados, baseados na aprendizagem, também envolvem centros integrativos adicionais, incluindo o córtex, além do sistema límbico, tronco encefálico e medula espinal – ou seja, todos os níveis do sistema nervoso podem estar envolvidos.

Recentemente, os cientistas demonstraram que o comportamento de um animal poderia ser alterado por manipulação elétrica das vias de recompensa de seu cérebro. Por exemplo, os cientistas poderiam alterar se um rato escolheu um comportamento arriscado ou seguro, ao estimular ou inibir as vias de recompensa no momento em que o comportamento fosse escolhido. Isso influenciou o comportamento futuro do rato, de tal forma que ele preferiu qualquer tipo de comportamento para o qual os investigadores forneciam uma recompensa elétrica.

Mediadores químicos. A dopamina é o neurotransmissor mais importante na via que medeia o sistema de recompensa e motivação do cérebro. Por isso, os fármacos que aumentam a atividade sináptica nas vias da dopamina aumentam as taxas de autoestimulação – isto é, proporcionam reforço positivo. As anfetaminas são um exemplo desses fármacos, porque aumentam a liberação pré-sináptica de dopamina. Por outro lado, fármacos como a clorpromazina, um fármaco antipsicótico, que bloqueia os receptores de dopamina e diminui a atividade nas vias da catecolamina, reforçam negativamente essas vias. As catecolaminas, como veremos, também estão implicadas nas vias que envolvem a aprendizagem. Isto não é inesperado, porque se acredita que recompensas e punições constituem incentivos para a aprendizagem.

Emoção

A emoção pode ser considerada, em termos de uma relação entre um indivíduo e o ambiente, com base na avaliação do ambiente pelo indivíduo (é agradável ou hostil?), a disposição em relação ao meio ambiente (estou feliz e atraído pelo ambiente ou temeroso dele?) e a real resposta física a ele. Ao analisar as bases fisiológicas da emoção, é útil distinguir (1) os locais anatômicos em que o valor emocional de um estímulo é determinado; (2) as expressões hormonais, autônomas e externas, e as

manifestações de resposta ao estímulo (o assim chamado **comportamento emocional**); e (3) a experiência consciente, ou **emoções internas**, tais como sentimentos de medo, amor, raiva, alegria, ansiedade, esperança e assim por diante.

O comportamento emocional pode ser estudado mais facilmente do que os sistemas anatômicos ou emoções internas, porque engloba respostas que podem ser medidas externamente (em termos de comportamento). Por exemplo, a estimulação de determinadas regiões do hipotálamo lateral faz com que um animal experimental arqueie suas costas, sopre o pelo em sua cauda, sibile, rosne, exponha suas garras e dentes, abaixe as orelhas e ataque. Simultaneamente, ocorre elevação da frequência cardíaca, da pressão arterial, da frequência respiratória, da salivação e das concentrações plasmáticas de epinefrina e ácidos graxos. Claramente, esse comportamento é característico de um animal enfurecido ou ameaçado. Além disso, o comportamento do animal pode ser modificado de selvagem para dócil e vice-versa, simplesmente ativando diferentes áreas do sistema límbico (**Figura 8.11**).

Um estudo de caso que ajudou a esclarecer quais estruturas neurológicas estão envolvidas no comportamento emocional foi o de um paciente conhecido como S.M. que sofria de uma doença rara (***doença de Urbach-Wiethe***) na qual há destruição bilateral da amígdala. A inteligência e a formação de memória permaneceram intactas. No entanto, esse indivíduo não tinha capacidade de expressar medo em situações apropriadas e não conseguia reconhecer expressões de temor nos rostos de outras pessoas, demonstrando a importância da amígdala nos seres humanos para a emoção do medo.

O comportamento emocional inclui comportamentos tão complexos como a defesa emocional de uma ideologia política e ações tão simples como rir, suar, chorar e enrubescer. O comportamento emocional é alcançado pelos sistemas nervosos autônomo e somático sob a influência de centros de integração, como os que acabamos de mencionar, além de fornecer um sinal externo de que os "sistemas de emoção" do cérebro estão ativados.

O córtex cerebral tem uma função importante na direção de muitas das respostas motoras, durante o comportamento emocional (p. ex., se você se aproxima ou evita uma situação). Além disso, as estruturas do prosencéfalo, incluindo o córtex cerebral, explicam a modulação, a direção, a compreensão ou mesmo a inibição de comportamentos emocionais.

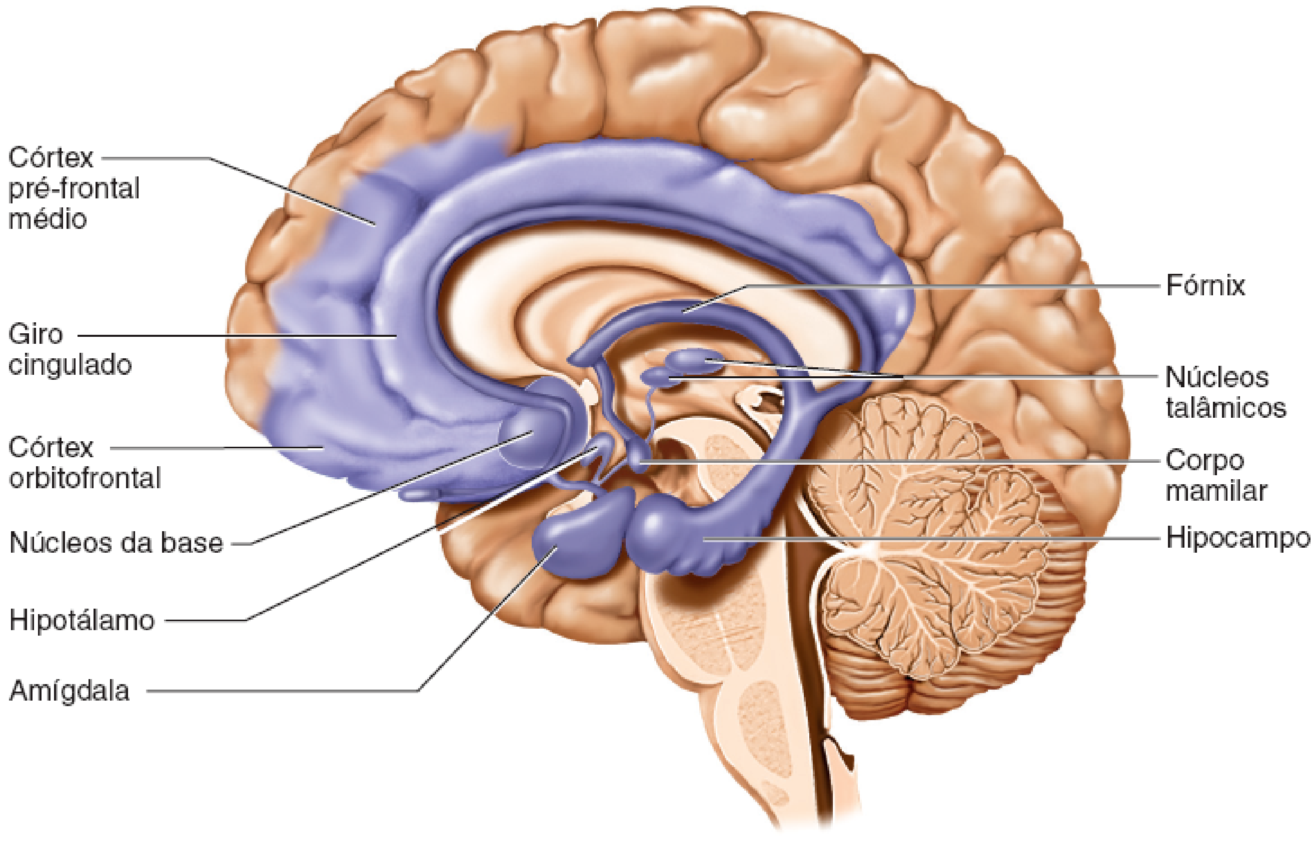


Figura 8.11 Estruturas cerebrais, incluindo elementos do sistema límbico envolvidos na emoção, na motivação e nos transtornos afetivos. Os núcleos da base individuais não são mostrados nesta imagem.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que poderia ter favorecido a evolução das emoções?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Embora áreas límbicas do cérebro pareçam lidar com emoções internas, não existe um "sistema emocional" único. A amígdala (ver Figura 8.11) e a região do córtex de associação na superfície inferior do lobo frontal, porém, são centrais para a maioria dos estados emocionais (**Figura 8.12**). A amígdala, além de ser responsável pela emoção do medo, interage com outras

partes do cérebro por meio de extensas conexões recíprocas que podem influenciar emoções sobre estímulos externos, tomada de decisão, memória, atenção, processos homeostáticos e respostas comportamentais. Por exemplo, a amígdala envia informação para o hipotálamo, que é um componente central para processos homeostáticos autonômicos e hormonais.

As áreas límbicas foram estimuladas em seres humanos acordados submetidos à neurocirurgia. Esses pacientes relataram sentimentos vagos de medo ou ansiedade durante períodos de estimulação em determinadas áreas. O estímulo de outras regiões induziu sensações prazerosas que os indivíduos achavam difíceis de definir com precisão. Durante o funcionamento normal o córtex cerebral nos permite conectar tais emoções internas com as experiências particulares ou pensamentos que as causam.

8.4 Estados alterados de consciência

Os estados de consciência podem ser diferentes dos comumente experimentados, como a vigília e a sonolência. Outras sensações mais incomuns, como as que ocorrem com a hipnose, drogas que alteram a mente e certas doenças, são referidas como ***estados alterados de consciência***, que também são característicos de doenças psiquiátricas.

Esquizofrenia

Uma das doenças que induz estados alterados de consciência é a **esquizofrenia**, na qual as informações não são adequadamente reguladas no cérebro. Os sintomas incrivelmente diversos de esquizofrenia incluem alucinações, especialmente "ouvir" vozes e ideias delirantes, tais como a crença de que a pessoa foi escolhida para uma missão especial ou está sendo perseguida por outras. Os esquizofrênicos tornam-se isolados, emocionalmente indiferentes e manifestam humor inapropriado. Também podem apresentar comportamento motor anormal, que pode incluir imobilização total (***catatonia***). As manifestações variam de pessoa para pessoa.

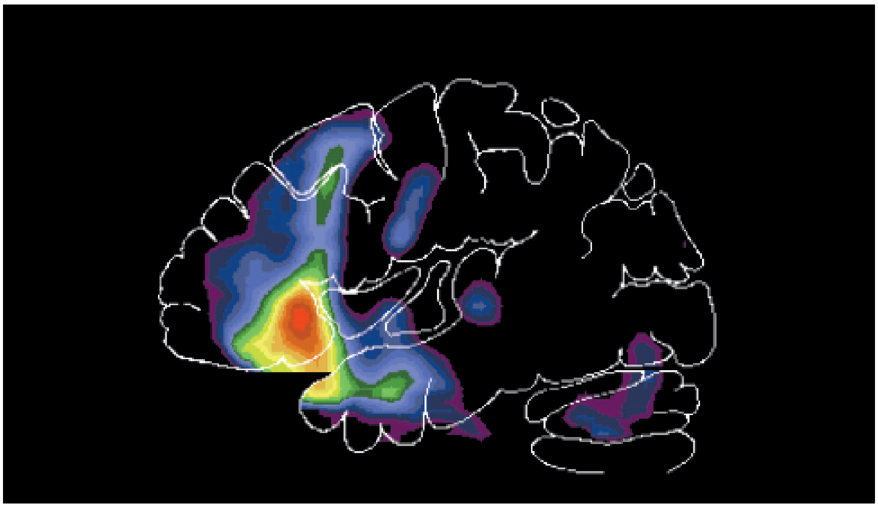


Figura 8.12 Tomografia computadorizada do cérebro humano mostrando o aumento de atividade (áreas em vermelho e amarelo) no córtex pré-frontal durante um pensamento triste. Marcus E. Raichle, M.D., Washington University School of Medicine.

As causas de esquizofrenia permanecem incertas. Os estudos sugerem que reflete um transtorno de desenvolvimento no qual os neurônios migram ou amadurecem de forma anormal durante a formação cerebral. A anormalidade pode ser ocasionada pela predisposição genética ou múltiplos fatores ambientais, tais como infecções virais e desnutrição durante a vida fetal ou na primeira infância. As anormalidades cerebrais envolvem diversos circuitos neurais e sistemas de neurotransmissores que regulam os processos cognitivos básicos. Uma explicação amplamente aceita para a esquizofrenia sugere que algumas vias mesocorticais da dopamina são hiperativas. Esta hipótese é apoiada pelo fato de que fármacos do tipo anfetaminas, que aumentam a sinalização da dopamina, tornam os sintomas piores, bem como pelo fato de que os fármacos mais terapeuticamente benéficos, utilizados no tratamento de esquizofrenia, agem pelo menos em parte pelo bloqueio dos receptores de dopamina.

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% das pessoas com idade superior a 18 anos, com a idade típica de início no fim da adolescência ou início da terceira década de vida, quando o desenvolvimento do cérebro está quase completo. Atualmente, não existe prevenção ou cura para a doença, embora os fármacos consigam muitas vezes controlar os sintomas.

Transtornos do humor | Depressão e transtornos bipolares

O termo **humor** refere-se a uma emoção interna generalizada e persistente que afeta a percepção de uma pessoa sobre o mundo. Além de ser parte da experiência consciente da pessoa, outros podem observá-lo. Em pessoas sadias, o humor pode ser normal, elevado ou depressivo e as pessoas geralmente sentem que têm algum controle sobre o próprio humor. Essa sensação de controle é perdida, contudo, nos ***transtornos de humor***, que incluem transtornos depressivos e transtornos bipolares. Juntamente com a esquizofrenia, os transtornos de humor representam as principais doenças psiquiátricas.

Depressão. Alguns dos aspectos mais predominantes do ***transtorno depressivo*** (***depressão***) representam um sentimento generalizado de vazio ou tristeza; perda de energia, interesse ou prazer; ansiedade; irritabilidade; aumento ou diminuição do apetite; transtorno do sono; e pensamentos de morte ou suicídio. A depressão pode ocorrer por si só, independente de qualquer outra doença, ou pode ser secundária a outras patologias. Está associada à diminuição da atividade neuronal e metabolismo na parte anterior do sistema límbico e nas proximidades do córtex pré-frontal.

Embora os principais neurotransmissores do grupo das aminas biogênicas (serotonina, dopamina e norepinefrina) e a acetilcolina estejam envolvidos, as causas dos transtornos de humor são desconhecidas.

O tratamento atual dos transtornos depressivos enfatiza o uso de fármacos e a psicoterapia. Os fármacos antidepressivos clássicos são de três tipos. Os ***antidepressivos tricíclicos***, tais como ***amitriptilina***, ***desipramina*** e doxepina, interferem na recaptação de serotonina e/ou norepinefrina pelas terminações pré-sinápticas. Os ***inibidores da monoamina oxidase*** (***MAO***) interferem na enzima responsável pela degradação desses mesmos dois neurotransmissores. Uma terceira classe de fármacos antidepressivos, os ***inibidores seletivos da recaptação de serotonina*** (***ISRS***), inclui os antidepressivos mais utilizados – incluindo ***escitalopram***, ***fluoxetina***, ***paroxetina*** e ***sertralina***. Como o nome dessa classe de fármacos sugere, inibem seletivamente a recaptação de serotonina pelos terminais pré-sinápticos. Em todas as três classes, o resultado é uma concentração aumentada de serotonina e (exceto para a terceira classe) norepinefrina no líquido extracelular nas sinapses. Atualmente, os ISRSs são os mais comumente prescritos dos três tipos, em decorrência de um registro de maior segurança e menores efeitos adversos e interações com outros medicamentos. Uma pesquisa recente sugere que a combinação da psicoterapia com o tratamento medicamentoso fornece o máximo benefício para a maioria dos pacientes com depressão.

Os efeitos bioquímicos dos medicamentos antidepressivos ocorrem imediatamente, mas os efeitos antidepressivos benéficos geralmente aparecem apenas várias semanas após o tratamento. Portanto, o efeito bioquímico conhecido deve ser apenas um primeiro passo em uma sequência completa de eventos que leva a um efeito terapêutico desses fármacos. Consistente com a longa latência do efeito antidepressivo é a evidência recente de que esses fármacos acabam estimulando o crescimento de novos neurônios no hipocampo. O estresse crônico é um conhecido estimulador da depressão em algumas pessoas e também é observado inibir a neurogênese no hipocampo em animais. Além disso, avaliações cuidadosas do hipocampo em pacientes cronicamente deprimidos mostram que tende a ser menor do que em indivíduos correspondentes, não deprimidos. Finalmente, embora os medicamentos antidepressivos normalmente tenham efeitos mensuráveis no comportamento em modelos animais de depressão, foi recentemente demonstrado que esses efeitos desaparecem completamente quando são tomadas medidas para impedir a neurogênese.

Tratamentos alternativos, utilizados quando a terapia com medicamentos e a psicoterapia não são eficazes, incluem a estimulação elétrica do cérebro. Tal tratamento é a ***eletroconvulsoterapia*** (***ECT***). Como o nome sugere, pulsos de corrente elétrica aplicados no crânio são usados para ativar um grande número de neurônios no cérebro simultaneamente, assim, induzindo espasmo ou convulsão. O paciente está sob anestesia e preparado com um relaxante muscular para minimizar os efeitos da convulsão no sistema musculoesquelético. Acredita-se que várias sessões de ECT provoquem alterações da função neurotransmissora, promovendo alterações na sensibilidade de alguns receptores pós-sinápticos adrenérgicos e da serotonina. Apesar de boas evidências de possível efetividade da ECT, ela tende a ser utilizada como último recurso em pacientes com depressão que não respondem à medicação.

Uma alternativa recente para a terapia medicamentosa, utilizada para tratar a depressão, envolve a estimulação do cérebro com componentes eletromagnéticos, chamada ***estimulação magnética transcraniana repetitiva*** (***EMTr***). Na EMTr, bobinas metálicas circulares ou em forma de oito são colocadas contra o crânio, sobre regiões específicas do cérebro; em resumo, correntes elétricas potentes são então aplicadas em frequências entre 1 e 25 pulsos por segundo. O campo magnético resultante induz um fluxo de corrente através das redes neuronais corticais diretamente abaixo da bobina. O efeito imediato é similar ao da ECT – a atividade neural é transitoriamente desordenada ou algumas vezes silenciada naquela região cerebral. Entretanto, nenhuma anestesia é necessária e não há ocorrência de dor, convulsão ou perda de memória. Dependendo da frequência e regime de tratamento aplicados, os efeitos duradouros da EMTr podem causar aumento ou redução na atividade geral da área-alvo. Em ensaios clínicos recentes, 2 a 4 semanas de estimulação por EMTr diária do córtex pré-frontal esquerdo resultou em acentuada melhora de pacientes com depressão profunda que não haviam respondido a medicamentos. No entanto, a EMTr ainda não demonstrou o mesmo nível de eficácia clínica que a ECT. Os cientistas médicos estão esperançosos de que melhorias nas técnicas de EMTr no futuro possam levar a avanços no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo, mania, esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas.

Transtorno bipolar. O termo ***transtorno bipolar*** descreve oscilações entre mania e depressão. Episódios de **mania** são caracterizados por um humor anormalmente e ***persistentemente*** elevado, algumas vezes com euforia (ou seja, uma sensação exagerada e irrealista de bem-estar), pensamentos acelerados, energia excessiva, excesso de confiança, impulsividade, tempo significativamente reduzido para dormir e irritabilidade.

O principal fármaco utilizado no tratamento de pacientes com transtorno bipolar é o elemento químico ***lítio***, às vezes administrado em combinação com fármacos anticonvulsivantes. É altamente específico, normalizando os humores maníacos e depressivos, diminuindo o pensamento acelerado e o comportamento motor sem causar sedação. Além disso, o lítio diminui a gravidade das oscilações entre mania e depressão que ocorrem nos transtornos bipolares. Em alguns casos, o lítio é efetivo

mesmo na depressão não associada à mania. Embora tenha sido usado por mais de 50 anos, os seus mecanismos de ação não são completamente compreendidos. O lítio pode auxiliar porque interfere na formação de moléculas de sinalização da família do inositol fosfato (Capítulo 5), desse modo, diminuindo a resposta de neurônios pós-sinápticos aos neurotransmissores que utilizam essa via de transdução de sinal. O lítio também demonstrou aumentar cronicamente a taxa de recaptação do glutamato em sinapses excitatórias, o que se espera reduzir a atividade excessiva do sistema nervoso durante episódios maníacos.

Substâncias psicoativas, dependência e tolerância

Nas seções prévias, mencionamos vários fármacos utilizados para combater os estados alterados de consciência. As substâncias psicoativas são utilizadas também como fármacos "recreacionais" em uma tentativa deliberada de elevar o humor e produzir estados incomuns de consciência, variando de estados meditativos para alucinações. Praticamente, todas as substâncias psicoativas exercem suas ações diretamente ou indiretamente, por alterar as interações neurotransmissor-receptor nas vias das aminas biogênicas, particularmente da dopamina e da serotonina. Por exemplo, o efeito primário da cocaína vem de sua capacidade para bloquear a recaptação de dopamina para o terminal axônico pré-sináptico. As substâncias psicoativas são muitas vezes quimicamente semelhantes a neurotransmissores, tais como dopamina, serotonina e norepinefrina, além de interagirem com os receptores ativados por esses transmissores (**Figura 8.13**).

Dependência. A **dependência de substâncias,** o termo que agora se refere a *vício*, tem duas vertentes que podem ocorrer juntas ou independentemente: (1) a ***dependência psicológica***, que é manifestada como uma necessidade por uma substância e a incapacidade de interromper o seu uso por vontade própria; e (2) a ***dependência física*** que requer o consumo da substância para evitar a ***abstinência***, que é um espectro de sintomas fisiológicos desagradáveis que ocorrem com a interrupção do uso da substância. A dependência de uma substância é diagnosticada se três ou mais características listadas no **Quadro 8.3** ocorrerem dentro de um período de 12 meses. O **Quadro 8.4** lista as taxas de uso e o risco de dependência para algumas substâncias comumente utilizadas.

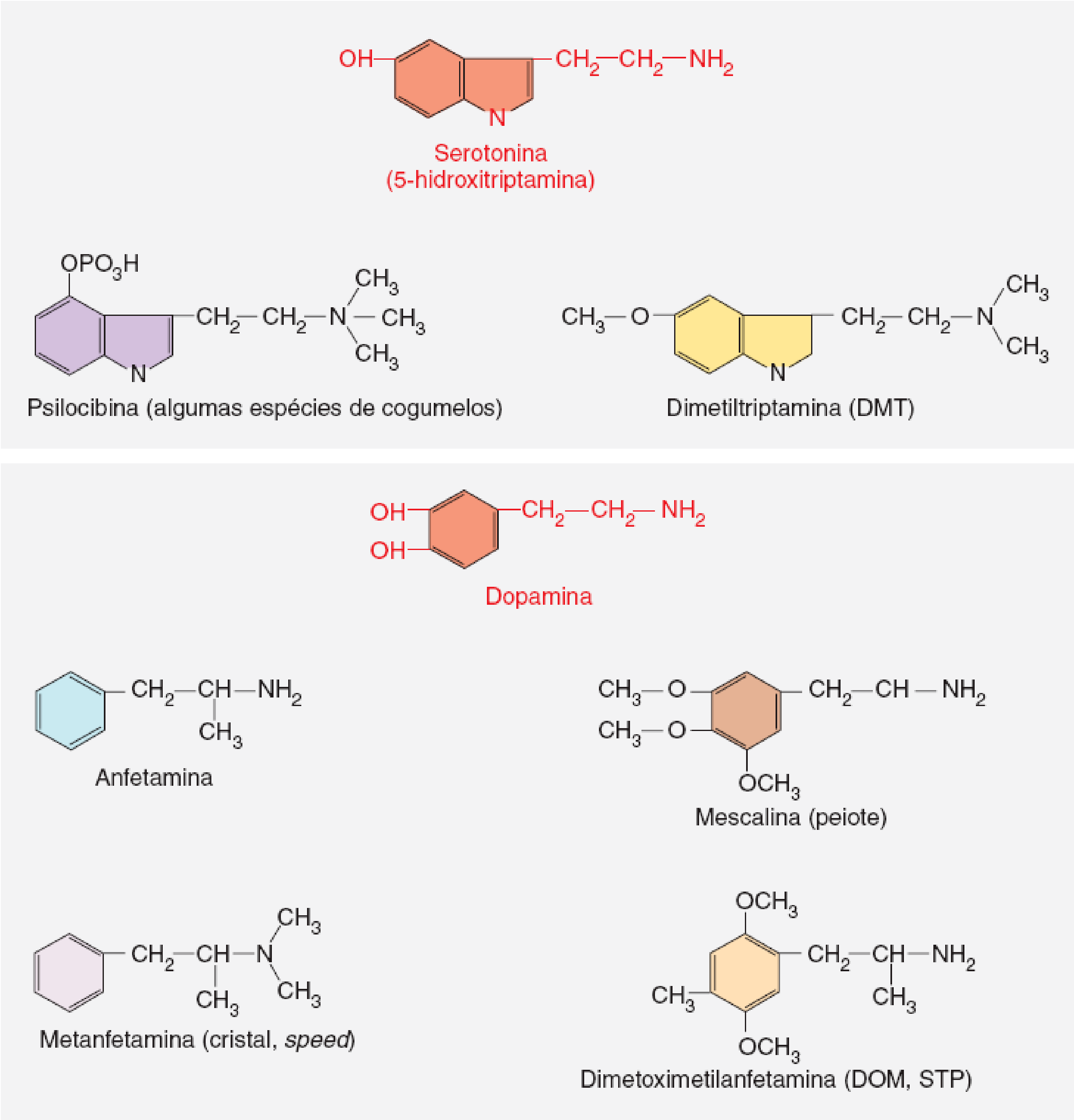


Figura 8.13 Similaridades moleculares entre os neurotransmissores (laranja) e algumas substâncias que elevam o humor. Em altas doses, essas substâncias podem causar alucinações.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como você esperaria que a dimetiltriptamina (DMT) afetasse o comportamento de sono?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Vários sistemas neuronais estão envolvidos na dependência de substâncias, mas a maioria das substâncias psicoativas age na via mesolímbica da dopamina (consulte a Figura 8.9). Além das ações desse sistema, mencionadas anteriormente no contexto de motivação e emoção, a via mesolímbica da dopamina permite que uma pessoa sinta prazer em resposta a eventos agradáveis ou em resposta a determinadas substâncias. Embora o principal neurotransmissor responsável pela dependência de substâncias seja a dopamina, outros neurotransmissores, incluindo GABA, encefalina, serotonina e glutamato, também podem estar envolvidos.

Tolerância. A ***tolerância*** a uma substância ocorre quando doses crescentes da substância são necessárias para alcançar efeitos que inicialmente ocorriam em resposta a uma dose menor, ou seja, é preciso mais da substância para se obter o mesmo resultado. Além disso, a tolerância pode se desenvolver para outra substância, como resultado do consumo da substância inicial, um fenômeno chamado ***tolerância cruzada***. A tolerância cruzada pode se desenvolver caso as ações fisiológicas das duas substâncias

sejam semelhantes. A tolerância e a tolerância cruzada podem ocorrer com muitas classes de substâncias, não apenas para as substâncias psicoativas.

A tolerância pode desenvolver-se porque a presença da substância estimula a síntese de enzimas que a degradam. Com o uso persistente de uma substância, as concentrações dessas enzimas aumentam; dessa forma, maior quantidade da substância deve ser administrada para produzir as mesmas concentrações plasmáticas e, portanto, o mesmo efeito inicial.

Alternativamente, a tolerância pode desenvolver-se como resultado de alterações no número e/ou sensibilidade dos receptores que respondem à substância, a quantidade ou atividade das enzimas envolvidas na síntese do neurotransmissor, a atividade das moléculas de transporte de recaptação ou as vias de transdução dos sinais na célula pós-sináptica.

Quadro 8.3	Critérios diagnósticos para dependência de substâncias.
A dependência de substâncias é indicada quando três ou mais dos seguintes itens ocorrem em um período de 12 meses.	
I.	Tolerância, como indicado por
	A. Uma necessidade para aumentar as quantidades da substância para atingir o efeito desejado, ou
	B. Diminuição dos efeitos com o uso contínuo da mesma quantidade da substância
II.	Abstinência, como indicado por
	A. Surgimento dos sintomas característicos de abstinência após o término do uso da substância ou
	B. Uso da substância (ou outra intimamente relacionada a ela) para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência
III.	Uso da substância em maiores quantidades ou por períodos mais longos de tempo do o pretendido
IV.	Desejo persistente pela substância; tentativas malsucedidas para reduzir ou controlar o uso da substância
V.	Uma grande parte do tempo é gasto em atividades necessárias para obter a substância, usá-la ou recuperar-se de seus efeitos
VI.	Desistência ou redução de atividades ocupacionais, sociais ou recreacionais, por causa do uso da substância
VII.	Uso contínuo da substância, apesar do conhecimento do problema físico ou psicológico que é agravado provavelmente pela substância

Fonte: Quadro adaptado de *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2000.

8.5 Aprendizagem e memória

A **aprendizagem** é a aquisição e armazenamento de informações como consequência da experiência. É mensurada por um aumento na probabilidade de uma determinada resposta comportamental a um estímulo. Geralmente, recompensas ou punições são ingredientes essenciais da aprendizagem, quando envolvem o contato com e a manipulação do ambiente. A **memória** é a forma de armazenamento relativamente permanente das informações aprendidas, embora, como veremos, não seja um fenômeno único e unitário. De preferência, o cérebro processa, armazena e recupera informações de diferentes maneiras para atender às diferentes necessidades.

Memória

O termo **codificação de memória** define os processos neurais que transformam uma experiência em uma memória dessa experiência – em outras palavras, os eventos fisiológicos que levam à formação da memória. Esta seção aborda três questões. Primeira, existem diferentes tipos de memórias? Segunda, onde elas ocorrem no cérebro? Terceira, o que acontece fisiologicamente para fazê-las ocorrer?

Novas informações científicas sobre a memória estão sendo geradas a um ritmo alucinante; ainda não existe uma teoria unificadora sobre como a memória é codificada, armazenada e recuperada. No entanto, pode ser vista em duas grandes categorias, denominadas memória declarativa e memória processual. A **memória declarativa** (às vezes, referida também como memória "explícita") é a retenção e recordação de experiências conscientes que podem ser colocadas em palavras (declaradas). Um exemplo é a memória de ter percebido um objeto ou evento e, portanto, reconhecê-lo como familiar e talvez até mesmo saber o tempo e local específicos da memória originada. Um segundo exemplo seria o conhecimento geral do mundo, como nomes e fatos. O hipocampo, a amígdala e outras partes do sistema límbico são necessários para a formação de memórias declarativas.

Quadro 8.4 Uso da substância e dependência.

Substância	Porcentagem da população utilizando pelo menos uma vez	Porcentagem da população que preenche os critérios de dependência	Porcentagem daqueles consumindo e que se tornaram dependentes
Tabaco	75,6	24,1	31,9
Heroína	1,5	0,4	23,1
Cocaína	16,2	2,7	16,7
Álcool	91,5	14,1	15,4

Anfetaminas	15,3	1,7	11,2
Maconha	46,3	4,2	9,1

Fonte: Quadro adaptado de Laurence L. Brunton, John S. Lazo, and Keith L. Parker, eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., McGraw-Hill, NY, 2006.

A segunda ampla categoria de memória, a **memória processual**, pode ser definida como a memória de como fazer as coisas (às vezes, também é chamada de memória "implícita" ou "reflexiva"). Esta é a memória para comportamentos qualificados independentes da compreensão consciente, como por exemplo, andar de bicicleta. Indivíduos podem sofrer graves déficits na memória declarativa, mas ter memória processual intacta. Um estudo de caso descreve um pianista que aprendeu uma nova peça para acompanhar um cantor em um concerto, mas não se lembrou na manhã seguinte de ter realizado a composição. Ele poderia se lembrar de como tocar a música, mas não conseguia se lembrar de ter feito isso. A memória processual também inclui respostas emocionais aprendidas, como o medo de aranhas e o exemplo clássico dos cães de Pavlov, que aprenderam a salivar ao som de um sino, depois que o som havia sido previamente associado à comida. As áreas primárias do cérebro envolvidas na memória processual são as regiões do córtex sensorimotor, dos núcleos da base e do cerebelo.

Outra maneira de classificar a memória é em termos de duração – ela dura por muito ou pouco tempo? A **memória de curto prazo** registra e guarda informações por um curto tempo – uma questão de segundos a minutos – após serem recebidas. Em outras palavras, é a memória que usamos quando mantemos a informação conscientemente. Por exemplo, você pode ouvir um número de telefone em um anúncio de rádio e lembrar-se apenas o tempo suficiente para alcançar o seu telefone e digitar o número. A memória de curto prazo possibilita uma impressão temporária do ambiente presente em um formato prontamente acessível e é um ingrediente essencial de várias formas de atividade mental mais elevada. Quando a memória de curto prazo é usada como uma tarefa cognitiva, é frequentemente referida como "memória de trabalho". As diferenças entre a memória de curto prazo e a memória de trabalho estão continuamente evoluindo, à medida que os neurocientistas aprendem mais sobre elas; simplesmente nos referiremos a todas essas lembranças como "de curto prazo". Memórias de curto prazo podem ser convertidas em **memórias de longo prazo**, que podem ser armazenadas por dias a anos e lembradas mais tarde. A **consolidação** é o processo pelo qual as memórias de curto prazo se tornam memórias de longo prazo.

Focar a atenção é essencial para muitas habilidades baseadas na memória. Quanto mais longo for o alcance de atenção na memória de curto prazo, melhor o jogador de xadrez, maior a capacidade de raciocínio e mais bem o aluno compreende frases complicadas e desenvolve inferências a partir dos textos. Realmente, há uma forte correlação entre a memória de curto prazo e medidas padrão de inteligência. Por outro lado, o déficit de memória específico que ocorre nos estágios iniciais da ***doença de Alzheimer***, uma condição caracterizada por demência e perdas importantes da memória, estaria neste componente de concentração-atenção da memória de curto prazo.

Base neural de aprendizagem e memória

O mecanismo neural e as partes do cérebro envolvidas variam em diferentes tipos de memória. A codificação de curto prazo e o armazenamento de memória de longo prazo ocorrem em áreas cerebrais diferentes tanto para memórias declarativas como processuais (**Figura 8.14**).

O que está acontecendo durante a formação da memória em nível celular? Condições como coma, anestesia profunda, choque eletroconvulsivo e aporte insuficiente de sangue ao cérebro, que interferem na atividade elétrica do cérebro, também interferem na memória de curto prazo. Portanto, pressupõe-se que a memória de curto prazo exija potenciais de ação ou potenciais graduados ininterruptos. A memória de curto prazo é interrompida quando uma pessoa perde a consciência em decorrência de um golpe na cabeça e as memórias são abolidas para todos os acontecimentos por um período variável de tempo antes do traumatismo, uma condição denominada ***amnésia retrógrada***. (***Amnésia*** é o termo geral para perda de memória.) A memória de curto prazo também é suscetível à interferência externa, como uma tentativa de aprender informações conflitantes. Por outro lado, a memória de longo prazo consegue sobreviver a anestesia profunda, traumatismo ou choque eletroconvulsivo, eventos que interrompem os padrões normais de condução neural no cérebro. Dessa forma, a memória de curto prazo exige atividade elétrica nos neurônios.

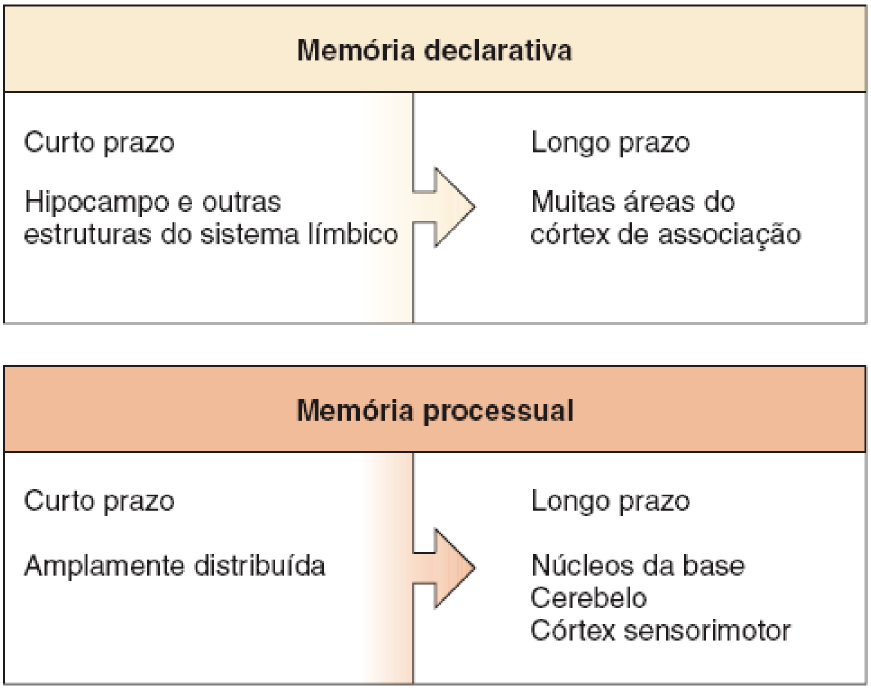


Figura 8.14 Áreas cerebrais envolvidas na codificação e no armazenamento de memórias declarativas e processuais.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Após um breve encontro, é mais provável que você se lembre do nome de alguém por quem que você está fortemente atraído do que o nome da pessoa por quem você não tem sentimentos. Proponha um mecanismo.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Outro tipo de amnésia é referido como ***amnésia anterógrada***, que resulta de danos ao sistema límbico e estruturas associadas, incluindo o hipocampo, tálamo e hipotálamo. Pacientes com essa condição perdem sua capacidade de consolidar memórias declarativas de curto prazo em memórias de longo prazo. Embora eles possam se lembrar de informações e eventos armazenados que ocorreram antes de sua lesão cerebral. Após a lesão, os pacientes só conseguem apenas a informação enquanto ela existir na memória de curto prazo.

O caso de um paciente conhecido como H.M. ilustra que a formação de memórias declarativas e processuais envolve processos neurais distintos e que as estruturas do sistema límbico são essenciais para a consolidação de memórias declarativas. Em 1953, H.M. foi submetido à remoção bilateral da amígdala e de grandes partes do hipocampo, como tratamento para a epilepsia persistente e debilitante. Embora a condição epiléptica tenha melhorado após a cirurgia, resultou em amnésia anterógrada. Ele ainda tinha inteligência e memória de curto prazo normais. Podia reter informações por minutos, contanto que não fosse distraído; todavia, não conseguia formar memórias de longo prazo. Se ele fosse apresentado a alguém em um dia, no dia seguinte não se lembrava de ter previamente conhecido essa pessoa. Nem se lembrava de nenhum acontecimento que ocorreu após a cirurgia, embora sua memória de eventos anteriores à cirurgia estivesse intacta. Curiosamente, H.M. tinha memória processual normal e conseguia aprender novos quebra-cabeças e tarefas motoras tão facilmente como os indivíduos normais. Este caso foi o primeiro a chamar a atenção para a importância crítica das estruturas do lobo temporal do sistema límbico para a consolidação de memórias declarativas de curto prazo em memórias de longo prazo. Desde então, outros casos demonstraram que o hipocampo é a estrutura primária envolvida neste processo. Uma vez que H.M. reteve memórias de antes da cirurgia, seu caso demonstrou que o hipocampo não está envolvido no *armazenamento* de memórias declarativas.

O problema de como exatamente as memórias são armazenadas no cérebro ainda não foi solucionado, mas algumas das peças do enigma estão se encaixando. Um modelo para a memória é a **potencialização de longo prazo** (**PLP**), na qual certas sinapses sofrem aumento duradouro de sua efetividade quando são muito utilizadas. Ver a Figura 6.36, que detalha como isso ocorre em sinapses glutamatérgicas. Um processo análogo, a **depressão de longo prazo** (**DLP**), *diminui* a efetividade dos contatos sinápticos entre os neurônios. O mecanismo desta supressão de atividade parece ser principalmente por meio de alterações nos canais iônicos na membrana pós-sináptica.

É geralmente aceito que a formação de memória de longo prazo envolve processos que alteram a expressão gênica. Isso é conseguido por uma cascata de segundos mensageiros e fatores de transcrição que, em última análise, leva à produção de novas proteínas celulares. Essas novas proteínas estão envolvidas no aumento do número de sinapses demonstradas após a formação de memória de longo prazo. Também podem estar envolvidas em mudanças estruturais em sinapses individuais (p. ex., por um

aumento no número de receptores na membrana pós-sináptica). Esta capacidade de modificação do tecido neural por causa da ativação é conhecida como **plasticidade**.

8.6 Dominância cerebral e linguagem

Os dois hemisférios cerebrais parecem ser quase simétricos, mas cada um tem especializações anatômicas, químicas e funcionais. Já mencionamos que o hemisfério esquerdo lida com as funções somatossensoriais e motoras do lado direito do corpo e vice-versa. Além disso, aspectos específicos do uso de linguagem tendem a ser predominantemente controlados por um hemisfério cerebral ou pelo outro. Em 90% da população, o hemisfério esquerdo é especializado em tarefas específicas envolvidas na produção e compreensão da linguagem – a conceituação das palavras que você quer dizer ou escrever, o controle neural do ato de falar ou escrever e memória verbal recente. Até mesmo na linguagem de sinais usada por alguns deficientes auditivos. Por outro lado, o hemisfério cerebral direito na maioria das pessoas tende a apresentar uma posição dominante em determinar a capacidade de compreender e expressar aspectos afetivos (emocionais) da linguagem.

A linguagem é um código complexo que inclui os atos de ouvir, ver, ler, falar e expressar emoção. Os principais centros para os aspectos técnicos de função da linguagem estão no hemisfério esquerdo, localizados nos córtex temporal, parietal e frontal junto ao sulco lateral (fissura de Sylvius), que separa o lobo temporal dos lobos frontal e parietal (**Figura 8.15**). Cada uma das várias regiões lida com um aspecto diverso da linguagem. Por exemplo, áreas distintas são especializadas para ouvir, ver, falar e gerar palavras (**Figura 8.16**). Existem ainda redes cerebrais distintas para diferentes categorias de objetos, tais como "animais" e "ferramentas". Apesar de as regiões responsáveis pelos componentes afetivos da linguagem não terem sido especificamente mapeadas, verifica-se que estão na mesma região geral do hemisfério cerebral direito. Há variação entre os indivíduos no processamento regional da linguagem e algumas pesquisas até sugerem que homens e mulheres processam a linguagem de forma ligeiramente diferente. É mais provável que áreas dos dois hemisférios participem de algumas tarefas de linguagem nas mulheres, enquanto os homens geralmente apresentam atividade principalmente no lado esquerdo (**Figura 8.17**).

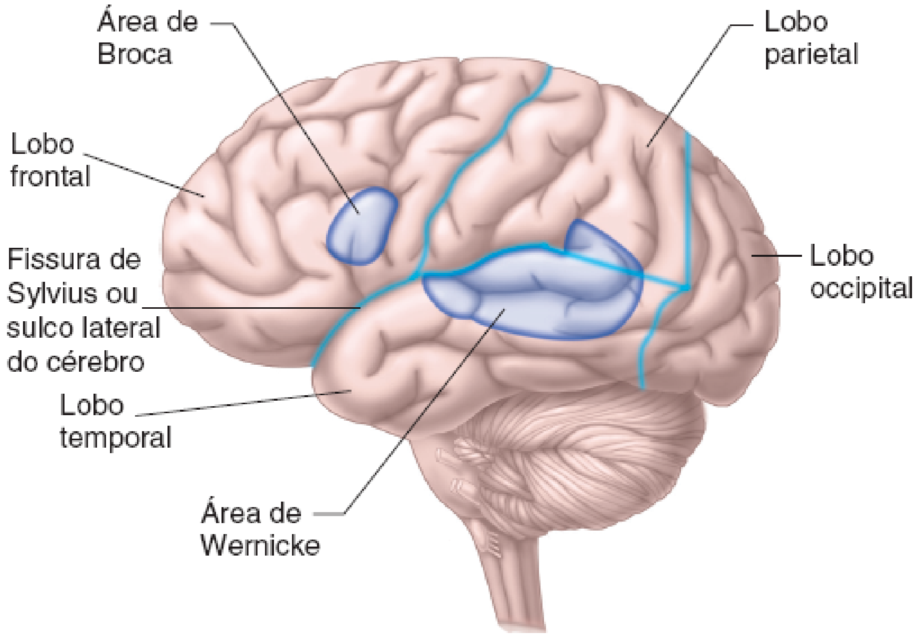


Figura 8.15 Áreas do hemisfério cerebral esquerdo clinicamente consideradas como envolvidas na compreensão (área de Wernicke) e nos aspectos motores (área de Broca) da linguagem. As linhas azuis indicam divisões do córtex em lobos frontal, parietal, temporal e occipital. Regiões semelhantes no lado direito do cérebro estão envolvidas na compreensão e na expressão de aspectos afetivos (emocionais) da linguagem.

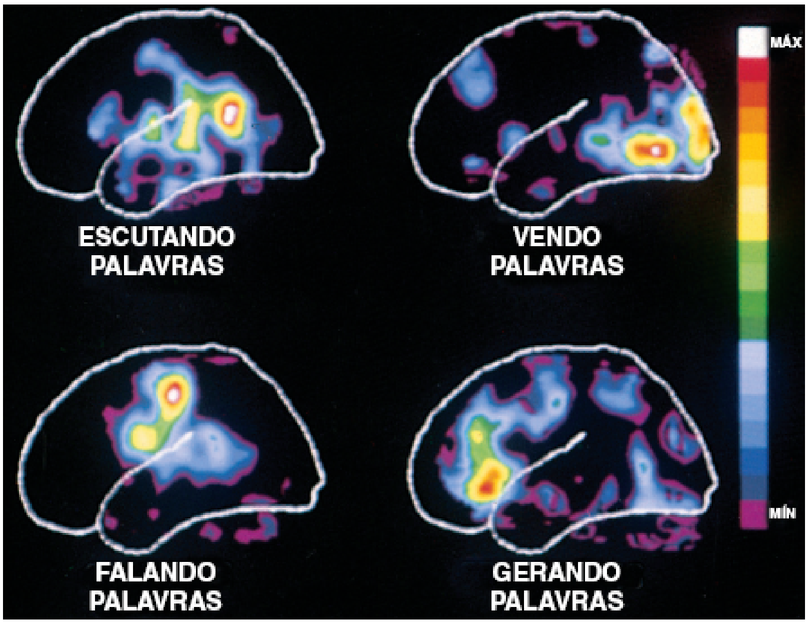


Figura 8.16 Os exames de varredura PET revelam áreas com aumento de fluxo sanguíneo em partes específicas dos lobos temporal, occipital, parietal e frontal durante várias atividades baseadas em linguagem. Cortesia de Dr. Marcus E. Raichle.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Notar as várias áreas do cérebro com aumento de atividade metabólica reveladas pela PET nesta figura. Como isso reflete o princípio geral da fisiologia de que o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos é um aspecto essencial da homeostasia e permite a integração dos processos fisiológicos?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Muito do nosso conhecimento sobre como a linguagem é produzida foi obtido de pacientes que sofreram danos cerebrais e, como resultado, tiveram um ou mais danos na linguagem, incluindo ***afasia*** (do grego, "mudez") e ***aprosódia***. (A **prosódia** inclui aspectos de comunicação, tais como entonação, ritmo, tom, ênfase, gestos e expressões faciais que os acompanham, assim, a aprosódia refere-se à ausência desses aspectos.)

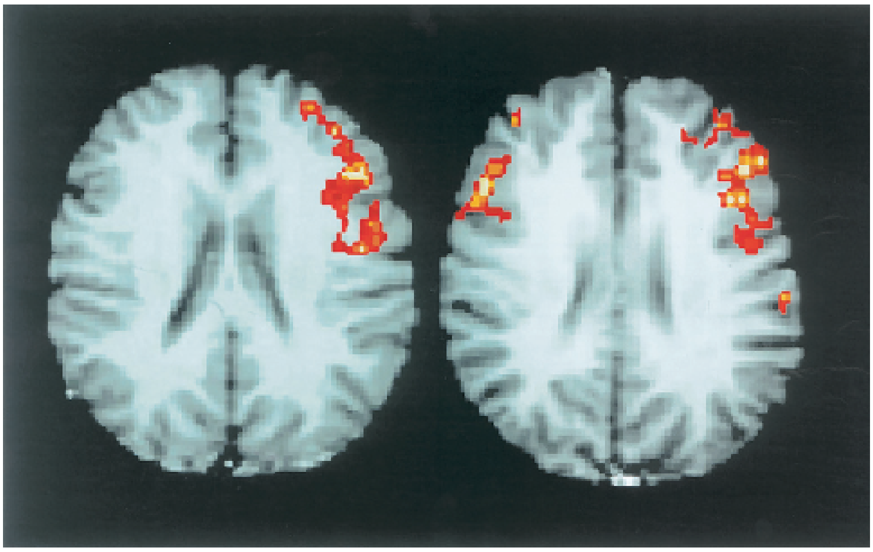


Figura 8.17 Imagens das áreas ativas do cérebro em um homem (esquerda) e uma mulher (direita) durante uma tarefa de linguagem. (Em imagens deste tipo, a esquerda do paciente é mostrada no lado direito da imagem.) Notar que os dois lados do cérebro da mulher são utilizados no processamento da linguagem, porém, o cérebro do homem é mais compartimentalizado. Shaywitz *et al.*, 1995 NMR Research/Yale Medical School.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Com base nos padrões típicos de dominância cerebral nas tarefas de linguagem, como você explicaria a diferença de processamento dessa tarefa pelos dois indivíduos?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os danos específicos que ocorrem variam de acordo com a região do cérebro que está lesionada. Por exemplo, lesões na região temporal esquerda, conhecida como a **área de Wernicke** (ver Figura 8.15), geralmente resultam em afasias mais estreitamente relacionadas à *compreensão* – os indivíduos têm dificuldade em compreender a linguagem falada ou escrita, embora sua audição e visão estejam intactas. Apesar de a fala ser fluente, eles embaralham as palavras de modo que suas sentenças não fazem sentido, muitas vezes com adição de palavras desnecessárias ou até mesmo criação de palavras. Por exemplo, eles podem ter a intenção de convidar alguém para um encontro, mas dizem: "Se quando vai filme porque tem que assistir iria." Muitas vezes não percebem que não estão falando frases claras. Em contrapartida, danos na **área de Broca**, a área de linguagem no córtex frontal responsável pela articulação da fala, podem causar afasias *expressivas*. Indivíduos com esta condição têm dificuldade em realizar os movimentos coordenados respiratórios e orais necessários para a linguagem, embora eles possam mover seus lábios e línguas. Eles entendem a linguagem falada e sabem o que querem dizer, mas têm problemas para formar palavras e frases. Por exemplo, em vez de dizer com fluidez "Eu tenho duas irmãs", eles podem hesitar e dizer, "Duas... irmã... irmã." Pacientes com lesões na área de Broca podem ficar frustrados porque geralmente estão cientes de que suas palavras não transmitem com exatidão seus pensamentos. As aprosódias resultam de danos nas áreas de linguagem no hemisfério cerebral direito ou em vias neurais que conectam os hemisférios esquerdo e direito. Embora consigam formar e compreender palavras e frases, pessoas com estas condições têm prejuízo na capacidade para interpretar ou expressar emoções e, como resultado, suas interações sociais são consideravelmente afetadas. Por exemplo, podem não ser capazes de distinguir se uma pessoa que disse "muito obrigado" estava expressando um elogio sincero ou uma resposta sarcástica depois de se sentir insultado.

O potencial para o desenvolvimento de mecanismos específicos de linguagem nos dois hemisférios já existe ao nascimento, mas a atribuição das funções da linguagem para áreas específicas do cérebro é bastante flexível nos primeiros anos de vida. Consequentemente, por exemplo, danos nas áreas de linguagem do hemisfério esquerdo durante o primeiro ano de vida ou na primeira infância causam discreto distúrbio temporário da linguagem até que o hemisfério direito consiga assumir essa função. No entanto, dano semelhante adquirido durante a vida adulta geralmente provoca déficits de linguagem devastadores e permanentes. Na puberdade, a transferência das funções de linguagem de um hemisfério para outro é menos bem-sucedida e, muitas vezes, as habilidades linguísticas são perdidas de forma permanente.

As diferenças entre os dois hemisférios geralmente são mascaradas pela integração que ocorre por intermédio do corpo caloso e de outras vias que conectam os dois lados do cérebro. No entanto, as funções distintas dos hemisférios direito e esquerdo têm sido reveladas ao estudar pacientes cujos dois hemisférios foram separados cirurgicamente para o tratamento de epilepsia grave. Esses pacientes, denominados **cérebros divididos**, participaram de estudos nos quais foram solicitados que segurassem e identificassem um objeto, como uma bola na mão esquerda ou direita, atrás de uma barreira que os impedia de ver o objeto. Indivíduos que seguravam a bola na mão direita conseguiam dizer que era uma bola, mas os que seguravam a bola com a mão esquerda não foram capazes de identificá-la. Visto que o processamento das informações sensoriais ocorre no lado do cérebro oposto à sensação, esse resultado demonstrou de maneira conclusiva que o hemisfério esquerdo contém um centro de linguagem que não está presente no hemisfério direito.

RESUMO

Estados de consciência

I. O eletroencefalograma (EEG) fornece um meio para definir os estados de consciência.
   a. As correntes elétricas no córtex cerebral, causadas predominantemente por potenciais pós-sinápticos somados, são registradas como o EEG.
   b. As frequências mais lentas das ondas no EEG correlacionam-se a comportamentos menos responsivos.
   c. Geradores de ritmo no tálamo são provavelmente responsáveis pela natureza ondulatória do EEG.
   d. Os EEGs são utilizados para diagnosticar doença e danos cerebrais.

II. Os ritmos alfa e, durante o estímulo excitatório no EEG, os ritmos beta caracterizam o EEG de uma pessoa acordada.

III. O sono NREM progride do estágio N1 (ondas de maior frequência, menor amplitude) ao estágio N3 (ondas de menor frequência, maior amplitude) e em seguida, novamente, seguido por um episódio de sono REM. Existem geralmente quatro ou cinco desses ciclos por noite.

IV. A vigília é estimulada ou regulada por grupos de neurônios originários no tronco encefálico e hipotálamo que ativam a excitação cortical por liberação de orexinas, norepinefrina, serotonina, histamina e acetilcolina. Um centro do sono no hipotálamo libera GABA e inibe esses centros ativadores.

V. Danos extensos no córtex cerebral ou mecanismos de excitação do tronco encefálico podem resultar em coma ou morte cerebral.

Experiências conscientes

I. Estruturas cerebrais envolvidas na atenção seletiva determinam quais áreas do cérebro ganham predominância temporária no fluxo contínuo da experiência consciente.

II. Experiências conscientes podem ocorrer por causa de um conjunto de neurônios que funcionam temporariamente junto com os neurônios que compõem a alteração do conjunto quando o foco de atenção muda.

Motivação e emoção

I. Comportamentos que satisfazem demandas homeostáticas são comportamentos primários motivados. O comportamento não relacionado à homeostasia resulta de motivação secundária.
   a. Repetição de um comportamento indica que ele é gratificante e evitar um comportamento indica que ele é punitivo.
   b. A via mesolímbica da dopamina, que vai para o córtex pré-frontal e partes do sistema límbico, medeia a emoção e a motivação.
   c. A dopamina é o neurotransmissor primário na via cerebral que medeia a motivação e a recompensa.
II. Três aspectos da emoção – bases anatômicas e fisiológicas para emoção, comportamento emocional e emoções interiores – podem ser diferenciados. O sistema límbico integra as emoções interiores e o comportamento.

Estados alterados de consciência

I. A hiperatividade em um sistema dopaminérgico do cérebro está implicada na esquizofrenia.
II. Os transtornos de humor podem ser causados por comprometimento da transmissão das sinapses cerebrais mediadas por dopamina, norepinefrina, serotonina e acetilcolina.
III. Muitas substâncias psicoativas, que são muitas vezes relacionadas quimicamente aos neurotransmissores, resultam em dependência, abstinência e tolerância. A via mesolímbica da dopamina está implicada no abuso de substâncias psicoativas.

Aprendizagem e memória

I. O cérebro processa, armazena e recupera informações de diferentes maneiras para atender a diferentes necessidades.
II. A codificação da memória envolve alterações celulares ou moleculares específicas a diferentes memórias.
III. Memórias declarativas estão envolvidas na lembrança de fatos e eventos. Memórias processuais são memórias de como fazer as coisas.
IV. Memórias de curto prazo são convertidas em memórias de longo prazo por um processo conhecido como consolidação.
V. O córtex pré-frontal e as regiões límbicas do lobo temporal são áreas cerebrais importantes para algumas formas de memória.
VI. A formação de memória de longo prazo provavelmente envolve alterações nos sistemas de segundo mensageiro e na síntese proteica.

Dominância cerebral e linguagem

I. Os dois hemisférios cerebrais diferem anatômica, química e funcionalmente. Em 90% da população, o hemisfério esquerdo domina os aspectos técnicos da produção de linguagem e de compreensão, tais como significado das palavras e estrutura das frases, enquanto o hemisfério direito domina a mediação do conteúdo emocional da linguagem.
II. O desenvolvimento das funções da linguagem ocorre em um período crítico que termina logo após a puberdade.
III. Após dano no hemisfério dominante, o hemisfério oposto pode adquirir alguma função de linguagem – quanto mais jovem o paciente, maior a transferência de função.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Indique os dois critérios utilizados para definir o estado de consciência de uma pessoa.
2. Qual tipo de atividade neural é registrado no EEG?
3. Desenhe os registros de EEG que mostram os ritmos alfa e beta, os estágios de sono NREM e sono NREM. Indique as frequências de onda características de cada um deles.
4. Diferencie o sono NREM do sono REM.
5. Brevemente, descreva um mecanismo neural que determine os estados de consciência.
6. Nomeie os critérios utilizados para distinguir a morte cerebral do coma.
7. Descreva a resposta orientadora como uma forma de atenção dirigida.
8. Diferencie o comportamento motivado primário do secundário.
9. Explique como recompensas e punições são anatomicamente relacionadas às emoções.
10. Explique o que a autoestimulação cerebral pode dizer sobre emoções, recompensas e punições.
11. Mencione o neurotransmissor primário que medeia os sistemas cerebrais de recompensa.
12. Diferencie as emoções interiores do comportamento emocional. Nomeie as áreas do cérebro envolvidas em cada um deles.
13. Descreva o papel do sistema límbico nas emoções.
14. Mencione os principais neurotransmissores envolvidos na esquizofrenia e nos transtornos do humor.
15. Descreva um mecanismo que poderia explicar a tolerância e a abstinência.
16. Diferencie os tipos de memória.
17. Descreva as principais regiões cerebrais envolvidas na compreensão e nos aspectos motores da linguagem.

TERMOS-CHAVE

8.1 Estados de consciência

Complexos K
Despertar do EEG
Eletroencefalograma (EEG)

Estados de consciência
Experiências conscientes
Fusos do sono
Hipocretinas
Orexinas
Sistema de ativação reticular (SAR)
Sono NREM
Sono paradoxal
Sono REM
Ritmo alfa
Ritmo beta
Ritmo delta
Ritmo gama
Ritmo teta

8.2 Experiências conscientes

Atenção seletiva
Habituação
Processamento pré-atentivo
Resposta orientadora

8.3 Motivação e emoção

Autoestimulação cerebral
Comportamento emocional
Comportamento motivado primário
Emoções internas
Motivações
Via mesolímbica da dopamina

8.4 Estados alterados de consciência

Humor

8.5 Aprendizagem e memória

Aprendizagem
Codificação de memória
Consolidação
Depressão de longo prazo (DLP)
Memória
Memória declarativa
Memória de curto prazo
Memória de longo prazo
Memória processual
Plasticidade
Potencialização de longo prazo (PLP)

8.6 Dominância cerebral e linguagem

Área de Broca
Área de Wernicke
Cérebros divididos
Prosódia

TERMOS CLÍNICOS

8.1 Estados de consciência

Alprazolam
Apneia do sono

Benzodiazepínicos
Coma
Diazepam
Epilepsia
Estado vegetativo persistente
Morte cerebral
Narcolepsia
Ressonância magnética (RM)
Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

8.2 Experiências conscientes

Déficit de atenção/transtorno de hiperatividade (DA/TH)
Metilfenidato
Negligência sensorial

8.3 Motivação e emoção

Doença de Urbach-Wiethe

8.4 Estados alterados de consciência

Abstinência
Amitriptilina
Antidepressivos tricíclicos
Catatonia
Dependência de substâncias
Dependência física
Dependência psicológica
Desipramina
Doxepina
Eletroconvulsivoterapia (ECT)
Escitalopram
Estados alterados de consciência
Esquizofrenia
Estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)
Fluoxetina
Inibidores da monoamina oxidase (MAO)
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
Lítio
Mania
Paroxetina
Sertralina
Tolerância
Tolerância cruzada
Transtorno bipolar
Transtorno depressivo (depressão)
Transtornos de humor

8.5 Aprendizagem e memória

Amnésia
Amnésia anterógrada
Amnésia retrógrada
Doença de Alzheimer

8.6 Dominância cerebral e linguagem

Afasia
Aprosódia

Traumatismo craniano em uma adolescente jogadora de futebol



No minuto final do campeonato estadual de ensino médio, com o placar empatado em 1 a 1, o chute saiu do escanteio para longe da trave. Na luta pela vitória, a meio-campo de 17 anos foi golpeada com força no lado direito da cabeça pela zagueira. Ela caiu no chão e permaneceu imóvel. O médico do time correu para o campo, onde a garota estava em decúbito dorsal com os olhos fechados. Ela estava respirando normalmente, mas não respondeu ao ser chamada pelo nome nem ao toque em seu braço. Uma ambulância foi chamada imediatamente. Depois de alguns momentos, seus olhos se abriram lentamente e ela olhou para o médico e suas companheiras de time com uma expressão confusa no seu rosto. Ao ser questionada sobre como estava se sentindo, ela disse "tudo bem" e tentou sentar, mas encolheu-se de dor e pôs a mão na cabeça, quando o médico disse-lhe para permanecer deitada. Foi um sinal encorajador de que todos os quatro membros e músculos do tronco dela moveram-se normalmente na tentativa de sentar-se, sugerindo que ela não teve uma lesão raquimedular grave.

O médico então perguntou a ela uma série de questões. Ela se lembrava de como foi ferida? Ela respondeu com um olhar vazio e fez um discreto movimento de negação com a cabeça. Ela sabia que dia era e onde ela estava? Após uma longa pausa e uma olhada ao seu redor, ela respondeu que era sábado e este era o campeonato de futebol. Quanto tempo ainda restava no jogo e qual era o placar? Outra longa pausa e depois "é quase intervalo e é zero a zero." Antes que ele pudesse fazer a próxima pergunta, seus olhos reviraram nas órbitas e seu corpo enrijeceu por vários segundos, após o qual ela mais uma vez olhou ao redor com uma expressão confusa.

Reflita e revise 1

- Quais são os dois tipos gerais de amnésia e qual tipo esta pessoa parece ter?

Estes sinais sugeriam que ela sofreu uma lesão cerebral e deve ser submetida a um exame neurológico completo. Quando a ambulância chegou, ela foi colocada em uma maca rígida com a cabeça apoiada e contida, e ela foi transportada para o hospital para observação e avaliação adicional.

Quando ela chegou à sala de emergência, estava menos desorientada e não sentia náusea, mas ainda se queixava de dor de cabeça. A pressão arterial e a frequência cardíaca estavam normais. Uma série de testes neurológicos foi realizada. Quando uma luz foi incidida em seus olhos, ambas as pupilas se contraíram igualmente, o que é normal. Ela também foi capaz de acompanhar facilmente um objeto em movimento com os olhos. Seu senso de equilíbrio foi bom e ela foi capaz de sentir a vibração de um diapasão, picadas de agulha e objetos quentes e frios na pele dos quatro membros. O tônus, a força e os reflexos musculares também estavam normais. Questionada novamente sobre a colisão, ela ainda não tinha certeza do que tinha acontecido. No entanto, subitamente, endireitando-se na cadeira, ela disse, "espere – o jogo estava quase no fim e empatamos em um a um. Nós ganhamos?".

O golpe na cabeça dessa jogadora de futebol resultou em uma ***concussão***, uma lesão sofrida por mais de 300.000 atletas a cada ano nos EUA (e até 5 a 10 vezes esse número na população em geral). A concussão ocorre após alguma forma de traumatismo craniano e frequentemente, mas não sempre, causa uma breve perda de consciência. Algumas vezes resulta em amnésia retrógrada temporária, cuja magnitude varia de acordo com a gravidade da lesão e também crises epileptiformes. O mecanismo da perda de consciência, amnésia e convulsões seria uma disfunção eletrofisiológica transitória do sistema de ativação reticular no mesencéfalo superior, causada pela rotação dos hemisférios cerebrais no tronco encefálico relativamente fixo. O tamanho relativamente grande e a inércia dos cérebros em seres humanos e em outros primatas os tornam especialmente suscetíveis a tais lesões. Para fins de comparação, os animais adaptados ao impacto craniano, como cabras, carneiros e pica-paus, conseguem suportar forças 100 vezes maiores que os seres humanos, sem sofrer lesão. A tomografia computadorizada (TC) e a RM da maioria dos pacientes com concussão não mostram edema nem lesão vascular anormal no cérebro. No entanto, os relatos generalizados de distúrbios de memória e de concentração preocupam cada vez mais, pois em alguns casos, as concussões podem causar danos permanentes na forma de lesões cerebrais microscópicas por cisalhamento.

Mais séria do que uma concussão é a ***hemorragia intracraniana***, que resulta de danos aos vasos sanguíneos no cérebro e em torno dele. Pode estar associada à fratura craniana, chacoalhamento violento e forças de aceleração súbitas, tais como as que ocorrem durante um acidente automobilístico.

Reflita e revise 2

- Lembre-se de que o cérebro está localizado dentro da caixa craniana (ver Figura 6.47); considerando a sua anatomia, explique por que a hemorragia cerebral é uma condição tão séria.

O sangue pode se acumular entre o crânio e a dura-máter (um ***hematoma epidural***, **Figura 8.18**) ou entre a aracnoide-máter e as meninges circundantes ou também no cérebro (***hematoma subdural***). A hemorragia intracraniana muitas vezes ocorre sem perda de consciência; manifestações como náuseas, cefaleia, disfunção motora e perda de reflexos pupilares podem ocorrer somente após várias horas ou dias depois. Por estar envolto por membranas rígidas e cercado por osso, não há espaço para o "extravasamento do sangue"; assim, o excesso de líquido comprime o tecido cerebral. Isto pode causar dano sério e possivelmente permanente ao cérebro. Portanto, um motivo importante para acompanhar atentamente a condição de uma vítima de contusão por algum tempo após a lesão é ser capaz de reconhecer se o trauma inicial resultou em uma hemorragia intracraniana.

A concussão durante a prática desportiva está recebendo atenção crescente. Alguns neurologistas suspeitam que as concussões têm o potencial de causar alterações físicas, cognitivas e psicológicas em longo prazo e o que o risco é ainda maior nas vítimas de múltiplas concussões. As suspeitas têm sido fomentadas por casos famosos de pugilistas profissionais que desenvolveram sinais/sintomas semelhantes aos observados em doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson (ver Capítulo 10) e doença de Alzheimer (ver Capítulo 6). Estudos histológicos recentes dos cérebros de jogadores de futebol americano profissionais falecidos demonstraram danos microscópicos significativos naqueles que sofreram múltiplas concussões. Ainda mais desconcertantes são os achados recentes em adolescentes jogadores de futebol americano de que traumatismos cranianos mais leves e repetitivos que não atendem aos critérios clínicos de concussão também podem levar a danos cerebrais permanentes. Para abordar questões como estas, a pesquisa está atualmente em curso para avaliar os atletas quanto à capacidade de atenção, memória, velocidade de processamento e tempo de reação – antes e depois da ocorrência de traumatismos. Outras iniciativas incluem desenvolver exames mais sensíveis, criar diretrizes sobre quando permitir que os atletas retornem à competição após traumatismo craniano e o aprimoramento dos capacetes de proteção.

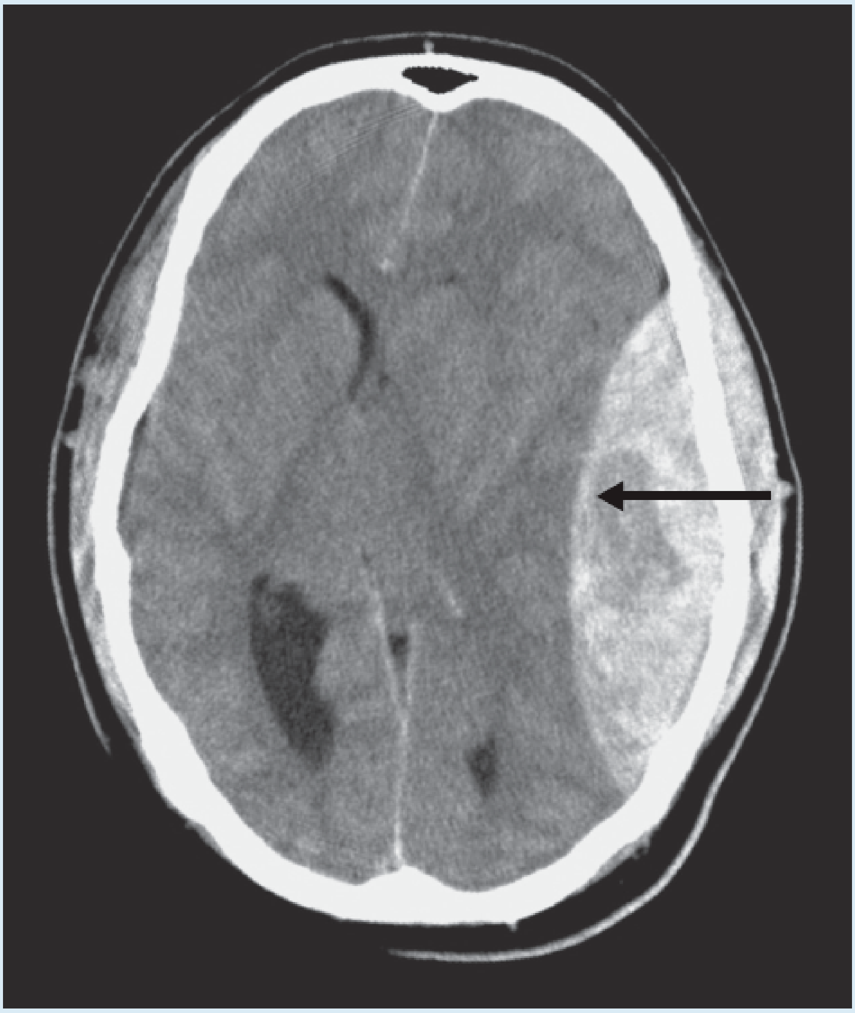


Figura 8.18 Imagem de TC de um grande hematoma epidural no lado esquerdo, resultante de um acidente de moto em que o piloto não estava usando capacete. A seta mostra o acúmulo de sangue no crânio comprimindo o tecido cerebral. O lado esquerdo do paciente está no lado direito da imagem. Cortesia de Lee Faucher, M.D., University of Wisconsin SMPH.

A jogadora de futebol neste caso recebeu medicação para a dor e foi mantida no hospital durante a noite para observação. Ela realizou uma TC da cabeça, cujo resultado foi normal. Ela não sofreu mais convulsões, não mostrou sinais de hemorragia e pela manhã, a memória havia voltado completamente e os resultados de outros testes neurológicos foram normais. Ela foi enviada para casa com instruções para retornar na próxima semana para reavaliação ou antes, se a cefaleia não melhorasse progressivamente. Ela também foi aconselhada a evitar competições por um período mínimo de 2 semanas. Uma pessoa que sofre um segundo traumatismo craniano antes da cura completa de uma primeira lesão por concussão corre risco elevado de apresentar edema cerebral potencialmente fatal.

Termos clínicos: concussão, hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia intracraniana

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1 a 4: Combine o estado de consciência (a-d) com o padrão de eletroencefalograma correto (use cada resposta uma vez).

Estado de consciência:

a. Relaxado, acordado, olhos fechados
b. Estágio N3 do sono sem movimento rápido dos olhos (NREM)
c. Sono com movimento rápido dos olhos (REM)
d. Crise epiléptica

Padrão de eletroencefalograma:

1. Ondas recorrentes e de amplitude muito grande, associadas a pontas (*spikes*) agudas
2. Ondas de alta frequência e pequena amplitude, similares ao estado de vigília e atenção
3. Ritmo "alfa", irregular, de frequência lenta e grande amplitude
4. Ritmo "delta", regular, de frequência muito lenta e de grande amplitude
5. Qual padrão de atividade do neurotransmissor é mais consistente com o estado de vigília?
   a. Altas concentrações de histamina, orexinas e GABA; baixos níveis de norepinefrina
   b. Altas concentrações de norepinefrina, histamina e serotonina; baixos níveis de orexinas
   c. Altas concentrações de histamina e serotonina; baixos níveis de GABA e orexinas
   d. Altas concentrações de histamina, GABA e orexinas; baixos níveis de serotonina
   e. Altas concentrações de orexinas, histamina e norepinefrina; baixos níveis de GABA
6. Qual das alternativas melhor descreve "habituação"?
   a. Busca e foco em estímulos momentaneamente importantes
   b. Diminuição da resposta comportamental a um estímulo irrelevante persistente
   c. Interrupção da atividade atual e orientação para um novo estímulo
   d. Avaliação da importância dos estímulos sensoriais que ocorrem antes de focar a atenção
   e. Fortalecimento das sinapses que são estimuladas repetidamente durante a aprendizagem
7. A via mesolímbica da dopamina é estreitamente relacionada com
   a. Oscilação entre os estados de consciência
   b. Comportamento emocional
   c. Motivação e comportamentos de recompensa
   d. Percepção de medo
   e. Percepção visual primária
8. Os medicamentos antidepressivos mais comumente apresentam como alvo qual neurotransmissor?
   a. Acetilcolina
   b. Dopamina
   c. Histamina
   d. Serotonina
   e. Glutamato
9. Qual é a afirmação verdadeira sobre memória?
   a. A consolidação converte memórias de curto prazo em memórias de longo prazo
   b. A memória de curto prazo armazena a informação por anos, talvez indefinidamente
   c. Na amnésia retrógrada, a capacidade para formar novas memórias é perdida
   d. O cerebelo é um importante local de armazenamento da memória declarativa
   e. A destruição do hipocampo apaga todas as memórias armazenadas previamente
10. A área de Broca
   a. Está localizada no córtex de associação parietal e é responsável pela compreensão da linguagem
   b. Está localizada no lobo frontal direito e é responsável pela formação de memória
   c. Está localizada no lobo frontal esquerdo e é responsável pela articulação da fala
   d. Está localizada no lobo occipital e é responsável pela interpretação da linguagem corpórea
   e. Faz parte do sistema límbico e é responsável pela percepção do medo

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Explicar por que os pacientes medicados para a doença de Parkinson (Capítulo 6), às vezes desenvolvem manifestações semelhantes às observadas na esquizofrenia. *Dica:* relembre o papel da dopamina nesses distúrbios.

2. Explicar como as observações clínicas dos indivíduos com vários tipos de afasia ajudam os fisiologistas a compreender a base neural da linguagem. *Dica:* ver a Seção 8.6 sobre afasias.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Ver os princípios gerais da fisiologia apresentados no Capítulo 1. Qual dos oito princípios é mais bem demonstrado pelas duas partes da Figura 8.7 e por quê?
2. Como a regulação do sono exemplifica o princípio geral da fisiologia de que a *homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência*?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 8.1 Se a frequência da forma de onda for 20 Hz (20 ondas por segundo), então a duração de cada onda é 1/20 s ou 50 ms.

Figura 8.2 O córtex visual primário e as áreas de associação relacionadas estão localizados nos lobos occipitais do cérebro (ver a Figura 7.13), então é mais provável que esse ritmo anormal tenha sido registrado por eletrodos colocados no couro cabeludo na parte posterior da cabeça do paciente.

Figura 8.6 Entre os fármacos utilizados para tratar reações alérgicas estão os anti-histamínicos, que bloqueiam o receptor de histamina. São prescritos por causa de sua capacidade para bloquear as contribuições da histamina para a resposta inflamatória, que incluem vasodilatação e extravasamento dos pequenos vasos sanguíneos (ver Quadro 18.12). Visto que a histamina está associada ao estado de vigília, a sonolência é um efeito adverso comum dos anti-histamínicos. Felizmente, já foram desenvolvidos anti-histamínicos que não cruzam a barreira hematencefálica e, dessa forma, não provocam esse efeito adverso (p. ex., loratadina).

Figura 8.7 Existem várias razões possíveis para a indução de sono pelas citocinas ser um mecanismo adaptativo. Por exemplo, a diminuição da atividade física associada ao sono conserva a energia metabólica quando o indivíduo tem febre e está combatendo uma infecção. Dormir mais e comer menos também podem ajudar, diminuindo a ingestão e as concentrações plasmáticas de nutrientes específicos necessários para a replicação de organismos invasores, tais como o ferro (ver Capítulo 1). Da perspectiva de saúde populacional, mais tempo gasto no sono pode ser um mecanismo adaptativo ao reduzir o contato do indivíduo infectado com outras pessoas.

Figura 8.10 O comportamento e todos os fenômenos mediados pelo cérebro são resultantes de mudanças nas propriedades elétricas dos neurônios. Os princípios físicos que governam a sinalização elétrica aplicam-se aqui, tais como a geração de correntes locais (fluxos de íons), movimento de corrente através de uma resistência (bicamadas lipídicas das membranas plasmáticas), transmissão de corrente elétrica (axônios) e assim por diante. Notar que não há estímulo relevante que cause esse comportamento animal; reflete os eventos elétricos artificialmente induzidos no cérebro pelo eletrodo implantado.

Figura 8.11 Existem muitas possíveis formas de as emoções contribuírem para a sobrevivência e a reprodução. A percepção de medo auxilia a sobrevivência por estimular a fuga ou a precaução em situações potencialmente perigosas, como ao entrar em contato com aranhas ou serpentes potencialmente venenosas ou caminhar à beira de um penhasco alto. Nossa tendência para ficarmos enojados pelo cheiro de comida podre e matéria fecal poderia ter evoluído como uma forma de proteção contra a infecção por bactérias ou outros patógenos potencialmente nocivos. A raiva e a fúria poderiam contribuir para a sobrevivência e a reprodução, facilitando a nossa capacidade de lutar pelo acasalamento ou por territórios ou também para a autodefesa. As emoções como a felicidade e amor podem ter sido selecionadas por causa da vantagem de fornecerem segurança familiar e união com os companheiros.

Figura 8.13 Um aumento das concentrações de serotonina está associado ao estado de vigília (consulte novamente a Figura 8.7), assim, o sono é inibido pela DMT e por outros fármacos que simulam a ação da serotonina. Por esse mesmo motivo, a insônia também é um efeito adverso comum dos antidepressivos comentados anteriormente no texto (p. ex., inibidores específicos da recaptação de serotonina), porque aumentam os níveis de serotonina no cérebro.

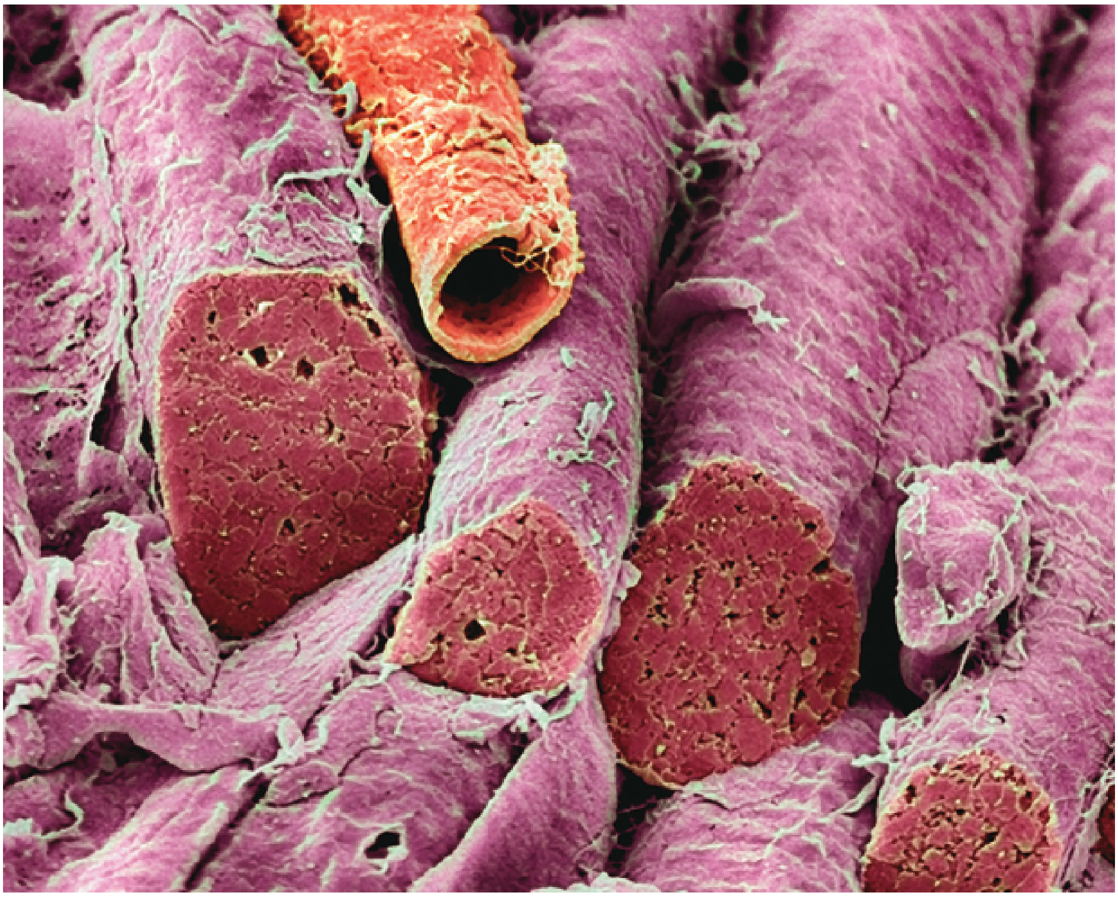
Figura 8.14 O envolvimento do sistema límbico na formação das memórias declarativas (como lembrar-se de nomes) é um indício. Experiências que geram respostas emocionais intensas causam maior atividade no sistema límbico e é mais provável que sejam lembradas do que experiências emocionalmente neutras.

Figura 8.16 É evidente, a partir destas imagens, que uma tarefa de linguagem (p. ex., falando e ouvindo palavras) ativa muitas partes distintas do córtex cerebral simultaneamente. Como você aprendeu nos Capítulos 6 a 8, diferentes regiões do córtex comunicam-se substancialmente por meio de tratos de fibras. As imagens nesta figura indicam que cada tipo específico da tarefa de linguagem está associado a um fluxo considerável de informações na forma de sinais elétricos entre diferentes regiões (lobos) do córtex cerebral. Outras tarefas, tais como atividades motoras ou interpretação de vários tipos de aporte (*input*) sensorial, também poderiam gerar padrões complexos de ativação por todas as partes do córtex.

Figura 8.17 O lado esquerdo do cérebro é responsável por aspectos técnicos da linguagem, como a definição de palavras, construção de sentenças e programas motores para a fala; o lado direito do cérebro é responsável pela codificação e expressão de aspectos afetivos ou emocionais. O indivíduo que apresenta atividade no hemisfério direito poderia ter investido maior conteúdo emocional na tarefa de linguagem do que o indivíduo com atividade localizada apenas no hemisfério esquerdo.

CAPÍTULO

9 Músculo



Micrografia eletrônica de varredura (MEV) colorida de fibras musculares obtidas por criofratura.

O músculo foi introduzido no Capítulo 1 como um dos quatro tipos de tecidos que compõem o corpo humano. A capacidade de captar a energia química para produzir força e movimento é encontrada, em grau limitado, na maioria das células; entretanto, nas células musculares, torna-se predominante. Os músculos geram força e movimento usados para regular o ambiente interno e também produzem movimentos do corpo com relação ao ambiente externo.

Três tipos de tecido muscular podem ser identificados, com base na estrutura, nas propriedades contráteis e nos mecanismos de controle – músculo esquelético, músculo liso e músculo cardíaco. O músculo esquelético, como o próprio nome sugere, está fixado, em sua maior parte, ao osso, e a sua contração é responsável pela sustentação e pelo movimento do esqueleto. Conforme descrito no Capítulo 6, a contração do músculo esquelético é iniciada por potenciais de ação nos neurônios da divisão motora somática do sistema nervoso periférico e encontra-se, habitualmente, sob controle voluntário.

Vários órgãos ocos e tubos são circundados por camadas de músculo liso, incluindo o estômago, os intestinos, a bexiga urinária, o útero, os vasos sanguíneos e as vias respiratórias nos pulmões. A contração do músculo liso pode propelir o conteúdo luminal através dos órgãos ocos, ou pode regular o fluxo interno ao modificar o diâmetro do tubo. Além disso, a contração das células musculares lisas produz ereção dos pelos da pele e mudança no diâmetro da pupila do olho. Diferentemente do músculo esquelético, a contração do músculo liso normalmente não está sob controle voluntário. Ela ocorre de modo autônomo em alguns casos; entretanto, com frequência, ocorre em resposta a sinais do sistema nervoso autônomo, de hormônios e de sinais autócrinos ou parácrinos.

O músculo cardíaco é o músculo do coração. Sua contração gera a pressão que propele o sangue através do sistema circulatório. À semelhança do músculo liso, o músculo cardíaco é regulado pelo sistema nervoso autônomo, por hormônios e por sinais autócrinos ou parácrinos; além disso, pode sofrer contrações espontâneas.

Vários dos princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1 são demonstrados neste capítulo. Um desses princípios, segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela, torna-se evidente na especialização elaborada das

células musculares e dos músculos como um todo, o que possibilita gerar força e movimento. O princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares é exemplificado pelo movimento do Ca^{2+} subjacente ao mecanismo de ativação e do relaxamento do músculo. As leis da química e da física são fundamentais para o mecanismo molecular por meio do qual as células musculares convertem a energia química em força, bem como para a mecânica que governa os sistemas de alavanca osso-músculo. Por fim, a transferência e o balanço de matéria e energia são demonstrados pela capacidade das células musculares de gerar, armazenar e utilizar energia através de diversas vias metabólicas.

Este capítulo irá descrever inicialmente o músculo esquelético, seguido do músculo liso e do músculo cardíaco. O músculo cardíaco, que combina algumas das propriedades do músculo esquelético e do músculo liso, será descrito de modo mais pormenorizado no Capítulo 12, em associação com suas funções no sistema circulatório. ■

Seção A ■ Músculo Esquelético

9.1 Estrutura

A característica mais notável observada quando se examina o **músculo esquelético** ao microscópio consiste em uma série distinta de bandas claras e escuras alternadas e perpendiculares ao eixo longitudinal. Como o **músculo cardíaco** compartilha esse padrão listrado característico, esses dois tipos de músculos são designados como **músculo estriado**. O terceiro tipo básico de músculo, o **músculo liso**, recebeu o seu nome em virtude da ausência dessa aparência estriada. A **Figura 9.1** compara a aparência das células musculares esqueléticas com as células musculares cardíacas e células musculares lisas.

Estrutura celular

Em virtude de sua forma alongada e da presença de múltiplos núcleos, a célula muscular esquelética é também designada como **fibra muscular**. Cada fibra muscular é formada durante o desenvolvimento pela fusão de várias células mononucleadas indiferenciadas, conhecidas como **mioblastos**, em uma única célula multinucleada cilíndrica. A diferenciação do músculo esquelético é completada aproximadamente por ocasião do nascimento, e essas fibras diferenciadas continuam aumentando de tamanho, desde a lactância até a idade adulta. Em comparação com outros tipos de células, as fibras musculares esqueléticas são extremamente grandes. As fibras musculares esqueléticas adultas possuem diâmetros entre 10 e 100 μm e comprimentos que podem alcançar até 20 cm. Um elemento fundamental para a manutenção e a função dessas células tão grandes é a retenção dos núcleos dos mioblastos originais. Espalhados por toda a extensão da fibra muscular, cada um desses núcleos participa na regulação da expressão gênica e síntese de proteínas dentro de seu domínio local.

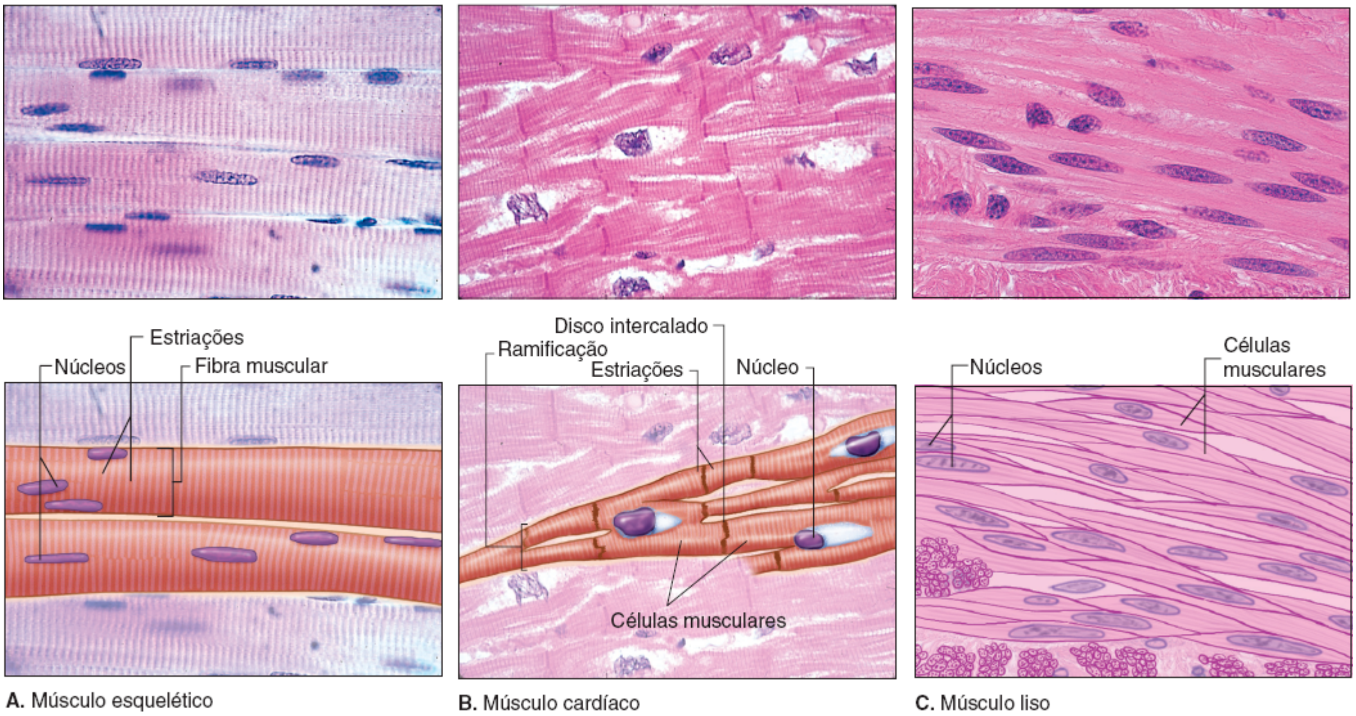


Figura 9.1 Comparação do músculo esquelético (**A**) com o músculo cardíaco (**B**) e o músculo liso (**C**) quando examinados ao microscópio óptico (painéis superiores) e em sua forma esquemática (painéis inferiores). Tanto o músculo esquelético quanto o músculo cardíaco possuem uma aparência estriada. Em geral, as células musculares cardíacas e as células musculares lisas apresentam um único núcleo, enquanto as fibras musculares esqueléticas são multinucleadas.

Se as fibras musculares esqueléticas forem danificadas ou destruídas após o nascimento em consequência de lesão, elas sofrem um processo de reparo envolvendo uma população de células-tronco indiferenciadas, conhecidas como **células satélites**. As células satélites normalmente estão em estado quiescente, localizadas entre a membrana plasmática e a membrana basal circundante ao longo da extensão das fibras musculares. Em resposta a tensão ou lesão, tornam-se ativas e sofrem proliferação mitótica. Em seguida, as células-filhas diferenciam-se em mioblastos, que podem se fundir para formar novas fibras, ou fundir-se com fibras musculares estressadas ou lesionadas para reforçá-las e repará-las. A capacidade de formação de novas fibras musculares esqueléticas é considerável, porém não pode restaurar um músculo que sofreu grave lesão ao número original de fibras musculares. Uma certa parte da compensação para a perda de tecido muscular também ocorre por meio de **hipertrofia** (aumento de tamanho) das fibras musculares remanescentes mediada pelas células satélites. Ocorre também hipertrofia dos músculos em resposta ao exercício físico pesado. Evidências sugerem que isso ocorre por meio de uma combinação de hipertrofia das fibras existentes, divisão das fibras existentes e proliferação, diferenciação e fusão de células-satélites. Muitos hormônios e fatores de crescimento estão envolvidos na regulação desses processos, tais como o hormônio do crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina e os hormônios sexuais.

Estrutura do tecido conjuntivo

O termo **músculo** refere-se a um certo número de fibras musculares esqueléticas ligadas entre si por tecido conjuntivo (**Figura 9.2**). Os músculos esqueléticos estão geralmente ligados aos ossos por feixes de tecido conjuntivo que consistem em fibras de colágeno, conhecidos como **tendões**.

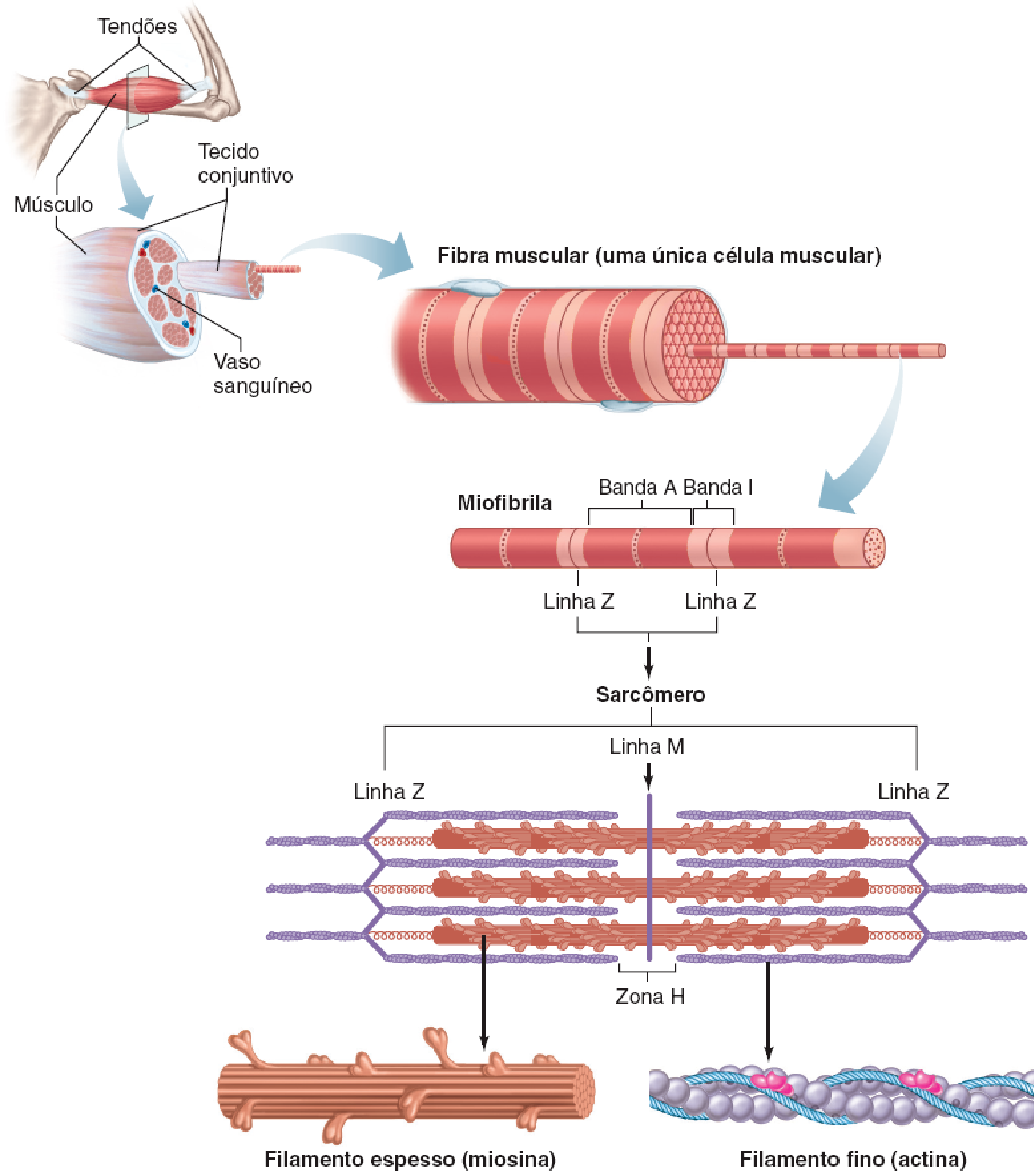


Figura 9.2 Estrutura de um músculo esquelético, de uma única fibra muscular e suas miofibrilas constituintes.

Em alguns músculos, as fibras individuais estendem-se por todo o comprimento do músculo; entretanto, na maioria, as fibras são mais curtas, frequentemente orientadas em um ângulo em relação ao eixo longitudinal do músculo. A transmissão da força do músculo para o osso é semelhante a diversas pessoas puxando uma corda, em que cada pessoa corresponde a uma única fibra muscular, enquanto a corda corresponde ao tecido conjuntivo e aos tendões.

Alguns tendões são muito longos, e o local onde o tendão se fixa ao osso é muito distante da extremidade do músculo. Por exemplo, alguns dos músculos que movimentam os dedos das mãos estão localizados no antebraço (mexa os dedos e sinta o movimento dos músculos exatamente abaixo do cotovelo). Esses músculos estão ligados aos dedos por longos tendões.

Estrutura dos filamentos

O padrão estriado no músculo esquelético resulta da disposição das proteínas citosólicas organizadas em dois tipos de filamentos, que se distinguem pelo seu tamanho e composição em proteínas. Os maiores são os **filamentos espessos**, e os menores, os **filamentos finos**. Esses filamentos fazem parte de feixes cilíndricos, denominados **miofibrilas**, cujo diâmetro é de

aproximadamente 1 a 2 µm (ver Figura 9.2). A maior parte do citoplasma de uma fibra é preenchida com miofibrilas, cada uma das quais se estende de uma extremidade da fibra até a outra e está ligada aos tendões nas extremidades da fibra.

A estrutura dos filamentos espessos e finos é mostrada na **Figura 9.3**. Os filamentos espessos são compostos quase inteiramente pela proteína **miosina**. A molécula de miosina consiste em duas grandes **cadeias pesadas** polipeptídicas e quatro **cadeias leves** menores. Esses polipeptídios combinam-se para formar uma molécula que consiste em duas cabeças globulares (contendo cadeias pesadas e leves) e uma cauda longa formada pelas duas cadeias pesadas entrelaçadas. A cauda de cada molécula de miosina situa-se ao longo do eixo do filamento espesso, enquanto as duas cabeças globulares estendem-se para os lados, formando **pontes cruzadas,** que estabelecem contato com o filamento fino e exercem força durante a contração muscular. Cada cabeça globular contém dois locais de ligação, um para se fixar ao filamento fino e outro para o ATP. O local de ligação do ATP também atua como enzima (denominada **miosina-ATPase**), que hidrolisa o ATP ligado, aproveitando a sua energia para a contração.

Os filamentos finos (cujo diâmetro é cerca da metade do diâmetro dos filamentos espessos) são principalmente constituídos pela proteína **actina**, bem como por outras duas proteínas – a **troponina** e a **tropomiosina –** que desempenham funções importantes na regulação da contração. Uma molécula de actina é uma proteína globular composta de um polipeptídio simples (um monômero), que sofre polimerização com outros monômeros de actina para formar um polímero constituído de duas cadeias helicoidais entrelaçadas. Essas cadeias compõem a parte central do filamento fino. Cada molécula de actina contém um local de ligação para a miosina.

Estrutura do sarcômero

Os filamentos espessos e finos estão dispostos de modo ordenado e paralelo, e essa disposição é aparente ao exame microscópico do músculo esquelético (**Figura 9.4**). Uma unidade desse padrão repetitivo de filamentos espessos e finos é conhecida como **sarcômero** (do grego *sarco,* “músculo” e *mer*, “parte”). Os filamentos espessos estão localizados no meio de cada sarcômero, onde produzem uma banda escura e larga, conhecida como **banda A**.

Cada sarcômero contém dois conjuntos de filamentos finos, um em cada extremidade. Uma das extremidades de cada filamento fino está ancorada a uma rede de proteínas interconectantes, conhecida como **linha Z**, enquanto a outra extremidade se sobrepõe a uma parte dos filamentos espessos. Os limites de um sarcômero são definidos por duas linhas Z sucessivas. Por conseguinte, os filamentos finos de dois sarcômeros adjacentes estão ancorados aos dois lados de cada linha Z. (O termo *linha* refere-se à aparência dessas estruturas em duas dimensões. Como as miofibrilas são cilíndricas, é mais realista considerá-las como *discos Z.*) Uma banda clara, conhecida como **banda I**, situa-se entre as extremidades das bandas A de dois sarcômeros adjacentes e contém aquelas partes dos filamentos finos que não se sobrepõem aos filamentos espessos. A banda I é bissectada pela linha Z.

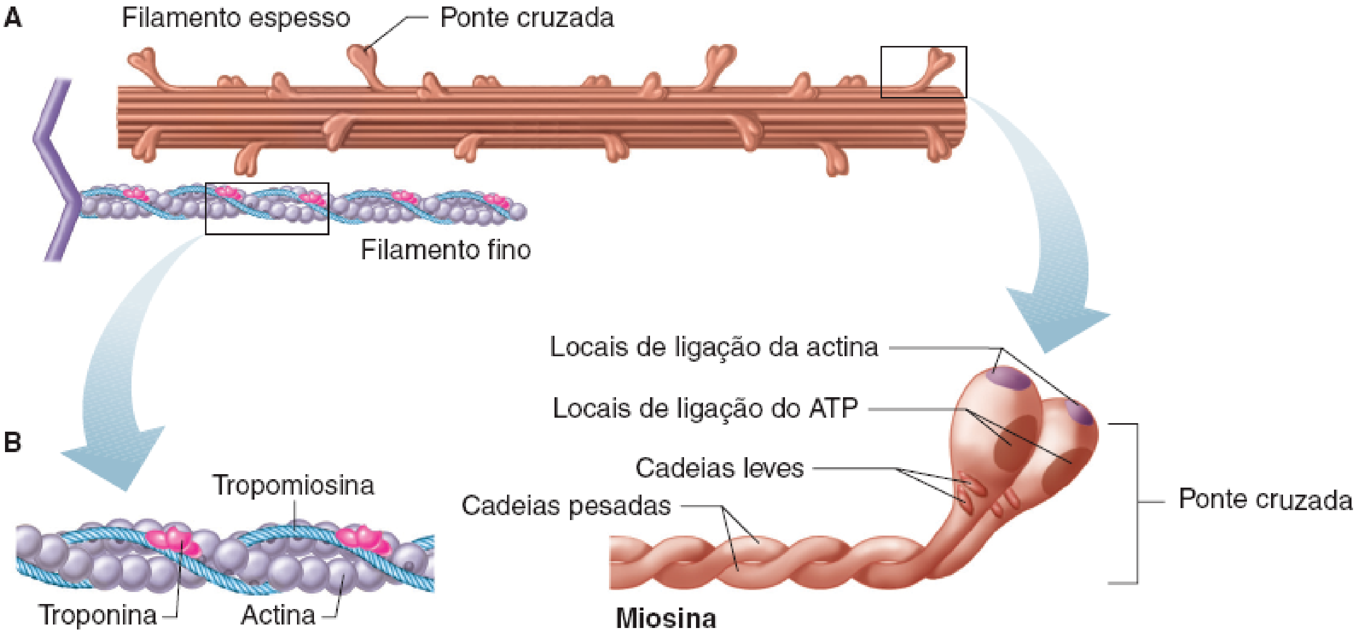


Figura 9.3 A. As cadeias pesadas das moléculas de miosina formam o centro de um filamento espesso. As moléculas de miosina estão orientadas em sentidos opostos em cada uma das metades de um filamento espesso. **B.** Estrutura do filamento fino e molécula de miosina. Os locais de ligação das pontes cruzadas na actina estão cobertos pela tropomiosina. As duas cabeças globulares de cada molécula de miosina estendem-se a partir dos lados de um filamento espesso, formando uma ponte cruzada.

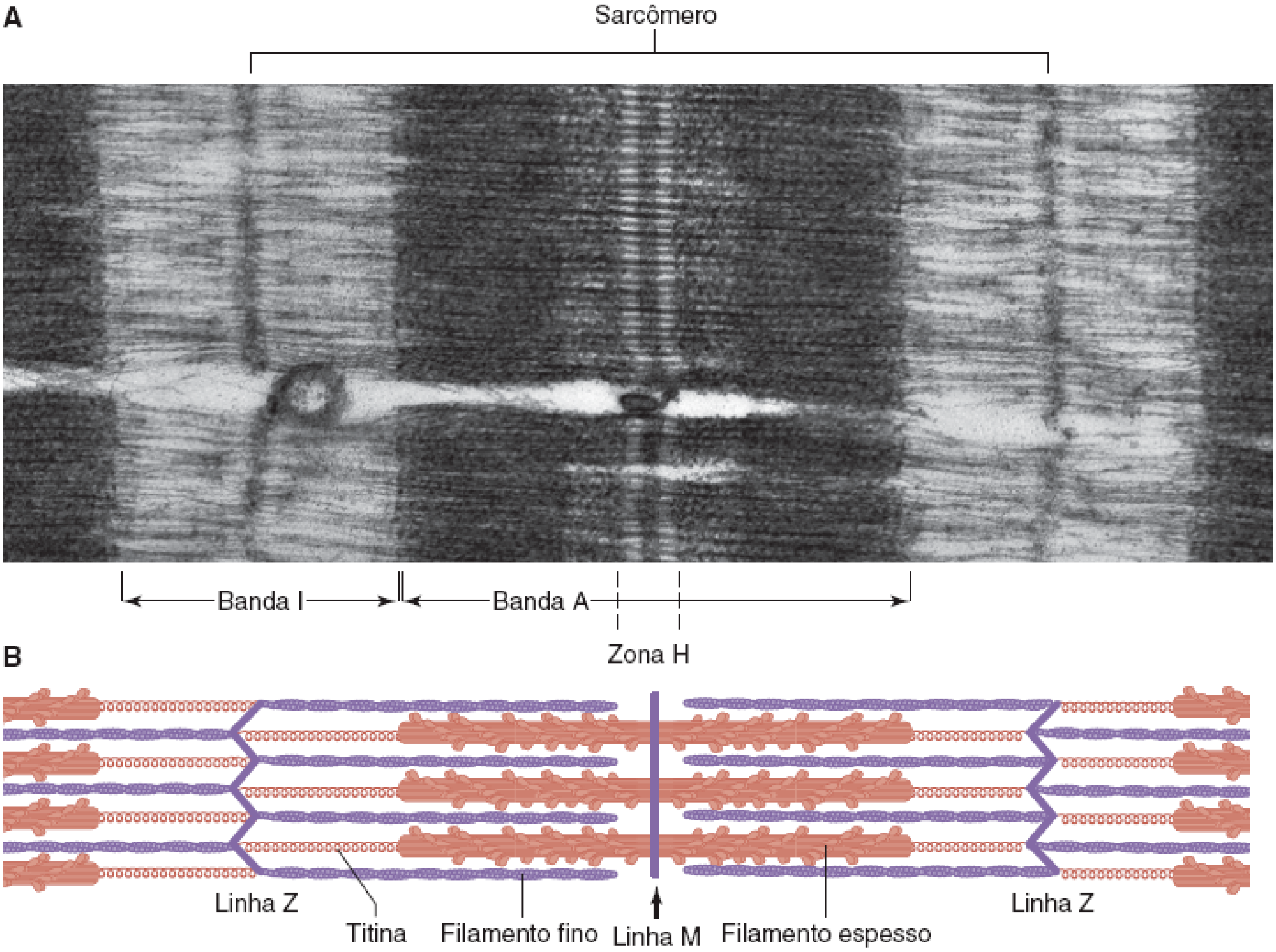


Figura 9.4 A. Grande aumento de um sarcômero dentro das miofibrilas. **B.** Disposição dos filamentos espessos e finos no sarcômero mostrado em (**A**). O nome das bandas I e A provém de *isotropia* e *anisotropia,* dois termos da física indicando que a banda I possui aparência uniforme em todas as direções, enquanto a banda A exibe uma aparência não uniforme em diferentes direções. Os nomes da linha Z, da linha M e da zona H provêm de suas descrições iniciais em alemão: *zwischen* ("entre"), *mittel* ("no meio") e *heller* ("claro"). (Não mostrado: ligação da titina à linha M.)

Existem duas bandas adicionais na região da banda A de cada sarcômero. A **zona H** é uma banda clara e estreita no centro da banda A. Corresponde ao espaço entre as extremidades opostas dos dois conjuntos de filamentos finos em cada sarcômero. Uma banda escura e estreita no centro da zona H, conhecida como **linha M** (que, tecnicamente, também é um disco), corresponde a proteínas que juntam a região central dos filamentos espessos adjacentes. Além disso, existem filamentos compostos da proteína elástica **titina** que se estendem da linha Z até a linha M e que estão ligados às proteínas da linha M e aos filamentos espessos. Tanto a ligação da linha M entre os filamentos espessos quanto os filamentos de titina atuam para manter o alinhamento dos filamentos espessos no meio de cada sarcômero.

Um corte transversal feito através das bandas A (**Figura 9.5**) revela a disposição regular dos filamentos espessos e finos sobrepostos. Cada filamento espesso é circundado por um conjunto hexagonal de seis filamentos finos, e cada filamento fino é circundado por um arranjo triangular de três filamentos espessos. Ao todo, existem duas vezes mais filamentos finos do que filamentos espessos na região de sobreposição dos filamentos.

Outras estruturas miofibrilares

Além dos mecanismos geradores de força, as fibras musculares esqueléticas possuem um elaborado sistema de membranas que participam na ativação da contração (**Figura 9.6**). O **retículo sarcoplasmático** em uma fibra muscular é homólogo ao retículo endoplasmático encontrado na maioria das células. Esta estrutura forma uma série de segmentos semelhantes a bainhas ao redor de cada miofibrila. Na extremidade de cada segmento, existem duas regiões dilatadas, conhecidas como **cisternas terminais** (algumas vezes designadas também como "sacos laterais"), que estão conectadas entre si por uma série de elementos tubulares menores. O Ca^{2+} é armazenado nas cisternas terminais e é liberado no citosol após excitação da membrana.

Uma estrutura tubular distinta, o **túbulo transverso (túbulo T),** situa-se diretamente entre as cisternas terminais de segmentos adjacentes do retículo sarcoplasmático – e está intimamente associado a elas. Os túbulos T e as cisternas terminais circundam as miofibrilas na região dos sarcômeros, onde as bandas A e as bandas I se encontram. Os túbulos T são contínuos com a membrana plasmática (que, nas células musculares, é algumas vezes designada como **sarcolema**), e os potenciais de ação

que se propagam ao longo da membrana superficial também o fazem no interior da fibra muscular por meio dos túbulos T. O lúmen do túbulo T é contínuo com o líquido extracelular que circunda a fibra muscular.

9.2 Mecanismos moleculares de contração do músculo esquelético

O termo **contração,** quando utilizado na fisiologia muscular, não significa necessariamente "encurtamento". Refere-se simplesmente à ativação dos locais geradores de força dentro das fibras musculares – as pontes cruzadas. Por exemplo, o ato de segurar um haltere imóvel, com o cotovelo flexionado exige uma contração muscular, mas não o encurtamento do músculo. Após a contração, os mecanismos que geram força são desligados, e a tensão declina, possibilitando o **relaxamento** das fibras musculares. Começamos nossa explicação sobre como os músculos esqueléticos se contraem, descrevendo inicialmente o mecanismo pelo qual músculos são ativados por neurônios. (Pode ser útil rever a base elétrica da função neuronal, retornando ao Capítulo 6.)

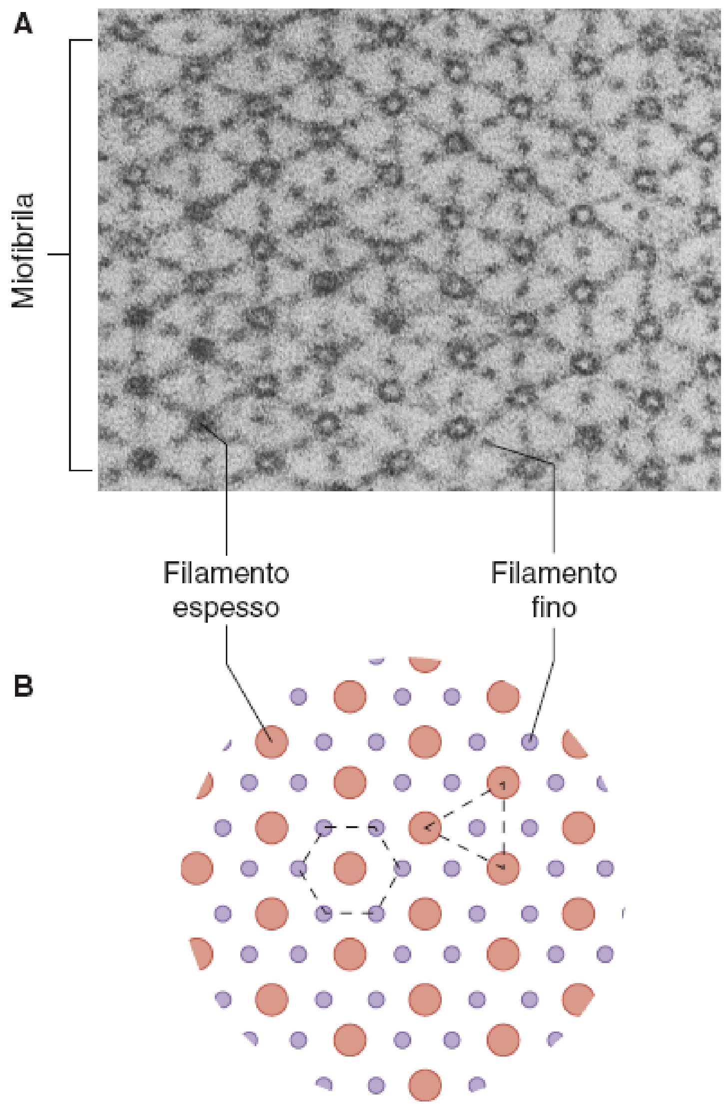


Figura 9.5 A. Micrografia eletrônica de um corte transversal através de uma miofibrila em uma única fibra muscular esquelética. **B.** Arranjos hexagonais dos filamentos espessos e finos na região de sobreposição em uma única miofibrila. Cada filamento espesso é circundado por seis filamentos finos, e cada filamento fino é circundado por três filamentos espessos. Os filamentos de titina e as pontes cruzadas não são mostrados.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Faça um diagrama em corte transversal semelhante ao da parte (**B**) para uma fatia obtida (1) na zona H, (2) na banda **I**, (3) na linha M e (4) na linha Z (ignorar a titina).

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

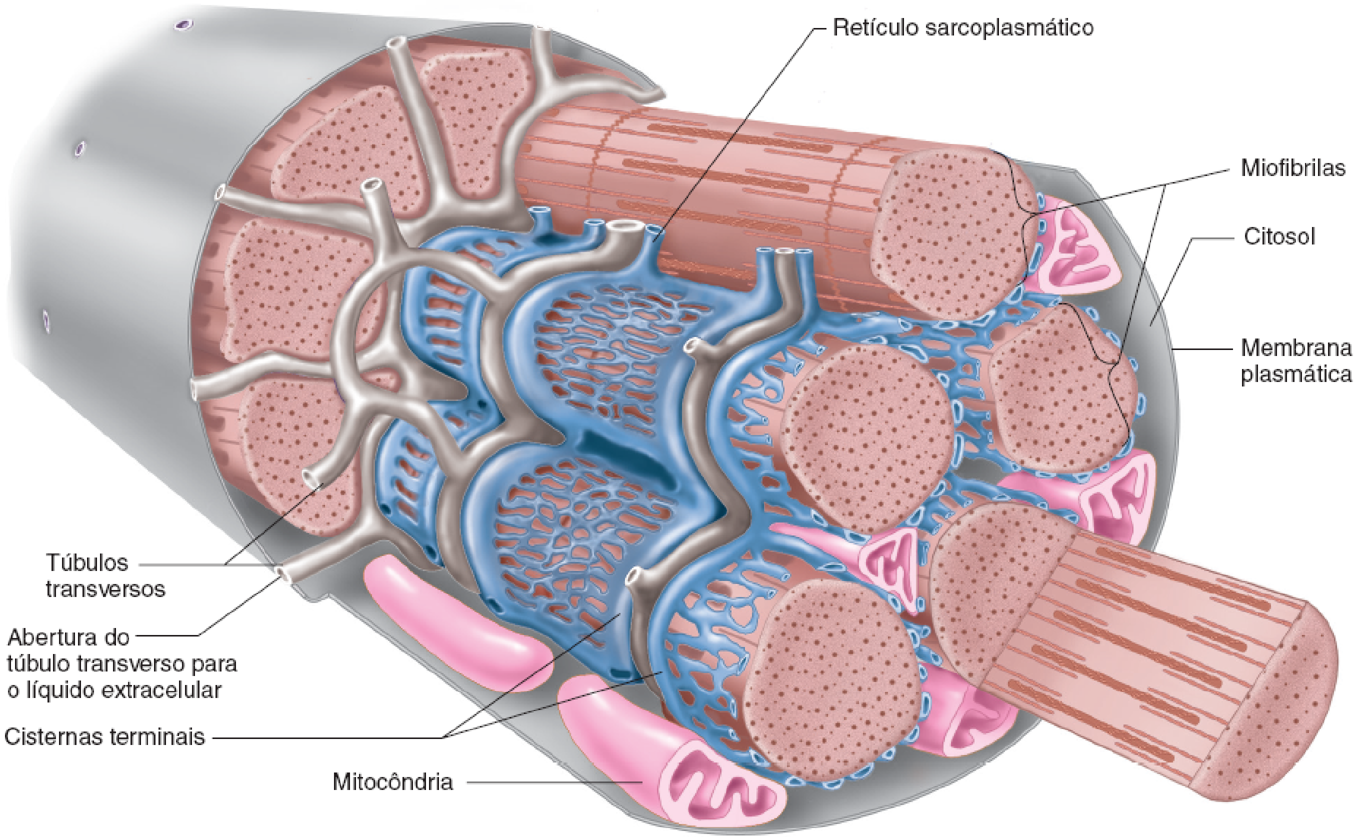


Figura 9.6 Túbulos transversos e retículo sarcoplasmático em uma única fibra muscular esquelética.

Excitação da membrana | Junção neuromuscular

A estimulação dos neurônios para um músculo esquelético constitui o único mecanismo pelo qual os potenciais de ação são iniciados nesse tipo de músculo. Em seções subsequentes, veremos a existência de mecanismos adicionais para a ativação da contração do músculo cardíaco e do músculo liso.

Os neurônios cujos axônios inervam as fibras musculares esqueléticas são conhecidos como **neurônios motores** (ou neurônios efetores somáticos), e seus corpos celulares estão localizados no tronco encefálico e na medula espinal. Os axônios dos neurônios motores são mielinizados (ver Figura 6.2) e constituem os axônios de maior diâmetro no corpo. Por conseguinte, são capazes de propagar potenciais de ação em altas velocidades, possibilitando a transmissão de sinais do sistema nervoso central para as fibras musculares esqueléticas com retardo mínimo (ver a Figura 6.24).

Ao alcançar um músculo, o axônio de um neurônio motor divide-se em numerosos ramos, cada um dos quais forma uma única sinapse com uma fibra muscular. Um único neurônio motor inerva muitas fibras musculares, porém cada fibra muscular é controlada por um ramo de apenas um neurônio motor. Em seu conjunto, um neurônio motor e as fibras musculares que ele inerva são denominados **unidade motora** (**Figura 9.7A**). As fibras musculares em uma única unidade motora estão localizadas em um músculo, porém estão distribuídas por todo o músculo e não estão necessariamente adjacentes entre si (**Figura 9.7B**). Quando ocorre um potencial de ação em um neurônio motor, todas as fibras musculares em unidades motoras são estimuladas a contrair.

A bainha de mielina que circunda o axônio de cada neurônio motor termina próximo à superfície de uma fibra muscular, e o axônio divide-se em vários prolongamentos curtos, que estão inseridos em sulcos na superfície da fibra muscular (**Figura 9.8A**). As terminações axônicas de um neurônio motor contêm vesículas semelhantes àquelas encontradas nas junções sinápticas entre dois neurônios. As vesículas contêm o neurotransmissor **acetilcolina (ACh)**. A região da membrana plasmática da fibra muscular que se localiza diretamente sob a parte terminal do axônio é conhecida como **placa motora terminal**. A junção de uma terminação axônica com a placa motora é conhecida como **junção neuromuscular** (**Figura 9.8B**).

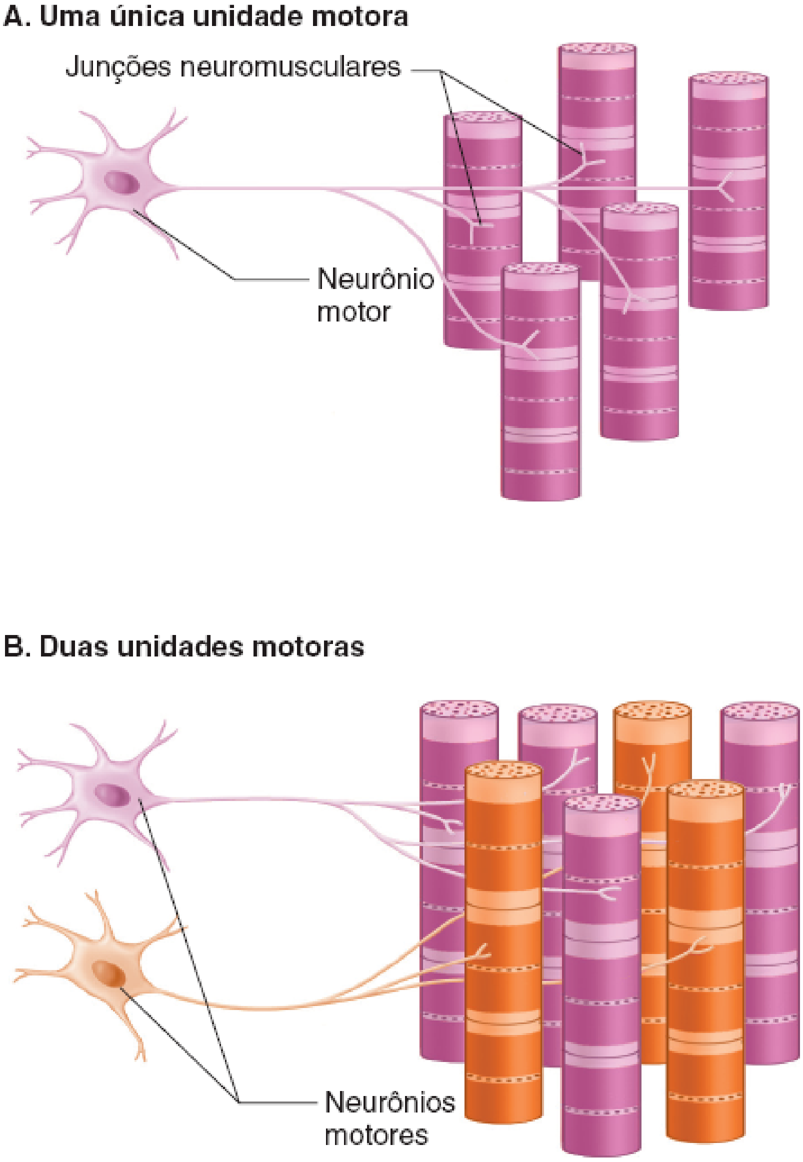


Figura 9.7 A. Uma única unidade motora consiste em um neurônio motor e as fibras musculares que inerva. **B.** Duas unidades motoras e suas fibras entrelaçadas em um músculo.

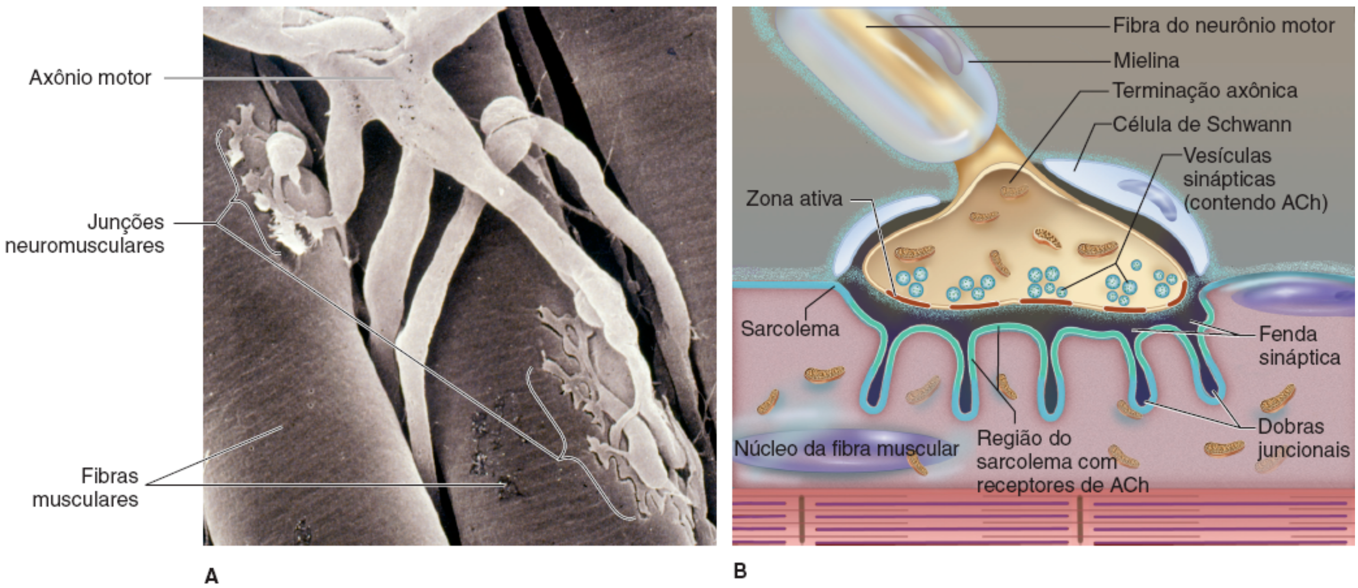


Figura 9.8 Junção neuromuscular. **A.** Micrografia eletrônica de varredura mostrando a ramificação dos axônios do neurônio motor, com as terminações axônicas inseridas em sulcos na superfície da fibra muscular. **B.** Estrutura de uma junção neuromuscular.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- De que maneira a junção neuromuscular ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos são coordenadas entre si?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A **Figura 9.9** mostra os eventos que ocorrem na junção neuromuscular. Quando um potencial de ação em um neurônio motor alcança a terminação axônica, ele despolariza a membrana plasmática, abrindo canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem e possibilitando a difusão dos íons cálcio do líquido extracelular para dentro da terminação axônica. Esse Ca^{2+} liga-se a proteínas que possibilitam a fusão das membranas das vesículas contendo ACh com a membrana plasmática neuronal (ver Figura 6.27), com consequente liberação de ACh na fenda extracelular que separa a terminação axônica da placa motora.

A ACh difunde-se a partir da terminação axônica para a placa motora, onde se liga a receptores ionotrópicos do tipo nicotínico (ver Capítulo 6, Seção 6.10). A ligação da ACh abre um canal iônico em cada proteína receptora; os íons, tanto sódio quanto potássio, podem atravessar esses canais. Devido às diferenças nos gradientes eletroquímicos através da membrana plasmática (ver Figura 6.12), maior quantidade de Na^+ move-se para dentro do que o K^+ para fora, produzindo uma despolarização local da placa motora, conhecida como **potencial de placa motora (PPM)**. Por conseguinte, um PPM é análogo a um PEPS (potencial excitatório pós-sináptico) em uma sinapse neurônio-neurônio (ver Figura 6.28).

Entretanto, a magnitude de um único PPM é muito maior que a de um PEPS, visto que o neurotransmissor é liberado sobre maior área de superfície, ligando-se a um número muito maior de receptores e abrindo muito mais canais iônicos. Por esse motivo, um PPM é normalmente mais do que suficiente para despolarizar a membrana plasmática muscular adjacente à membrana da placa motora para o seu potencial limiar, iniciando um potencial de ação. Em seguida, esse potencial de ação propaga-se sobre a superfície da fibra muscular e para dentro dos túbulos T pelo mesmo mecanismo mostrado na Figura 6.23 para a propagação dos potenciais de ação ao longo das membranas axônicas não mielinizadas. As junções neuromusculares localizam-se, em sua maioria, próximo ao meio de uma fibra muscular, e os potenciais de ação musculares recém-gerados propagam-se a partir dessa região em ambas as direções para as extremidades da fibra.

Cada potencial de ação em um neurônio motor normalmente produz um potencial de ação em cada fibra muscular de sua unidade motora. Isso é muito diferente das junções sinápticas entre neurônios, onde é necessária a ocorrência de múltiplos PEPS para que o limiar seja alcançado e para que um potencial de ação seja produzido na membrana pós-sináptica.

Existe outra diferença entre as sinapses interneuronais e as junções neuromusculares. Conforme assinalado no Capítulo 6, os PIPS (potenciais inibitórios pós-sinápticos) são produzidos em algumas junções sinápticas. Eles hiperpolarizam ou estabilizam a membrana pós-sináptica e diminuem a probabilidade de disparar um potencial de ação. Por outro lado, os potenciais inibitórios não ocorrem no músculo esquelético; *todas as junções neuromusculares são excitatórias.*

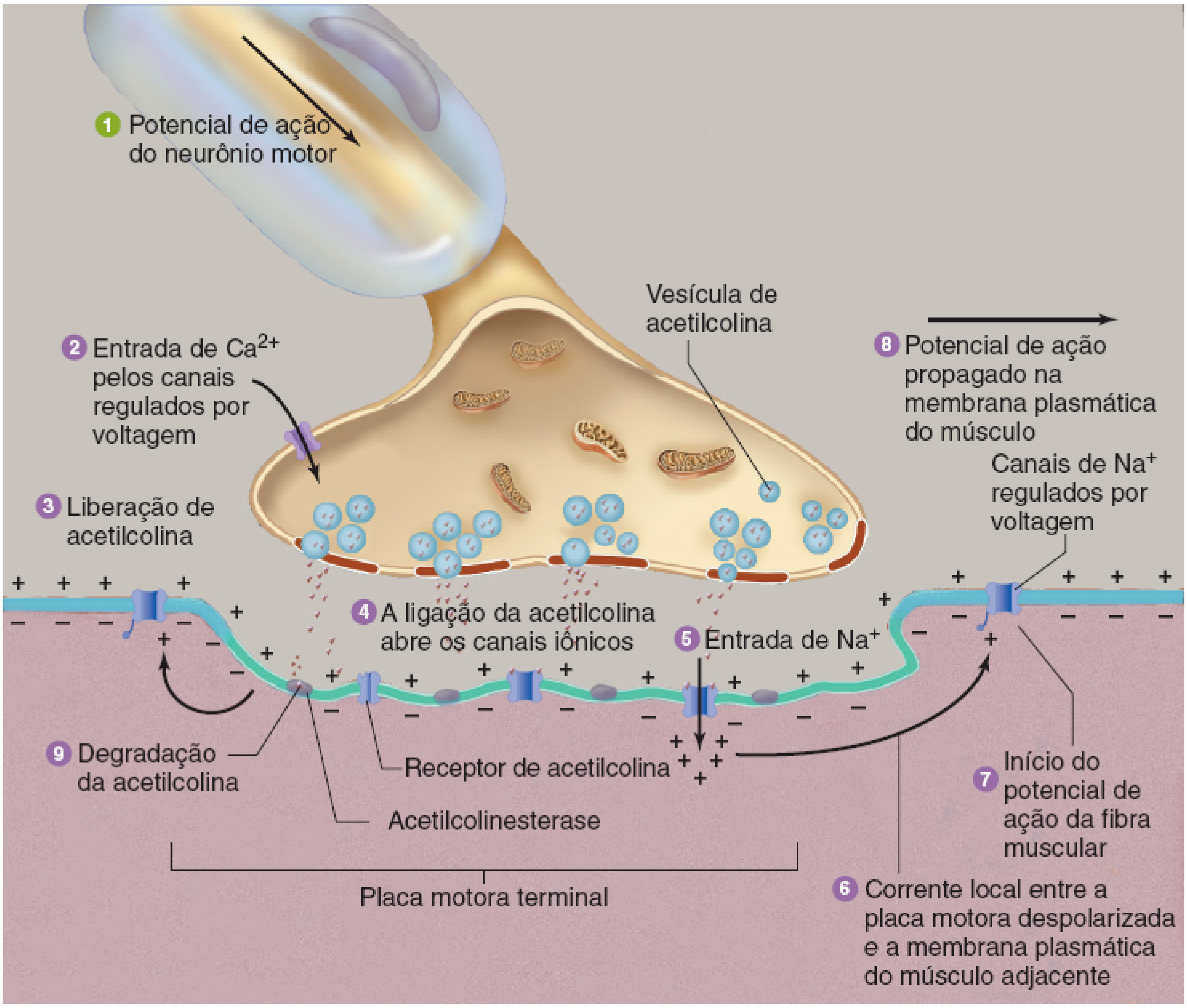


Figura 9.9 Eventos na junção neuromuscular que levam a um potencial de ação na membrana plasmática da fibra muscular. Embora também ocorra saída de K^+ da célula muscular quando os receptores de ACh estão abertos, a entrada de Na^+ e a despolarização predominam, conforme ilustrado aqui.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se o canal receptor de ACh estiver igualmente permeável ao Na^+ e ao K^+, por que o influxo de Na^+ predomina? (*Dica:* ver Figura 6.12.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além dos receptores para ACh, a junção sináptica contém a enzima **acetilcolinesterase**, que degrada a ACh, exatamente como ela faz nas sinapses mediadas pela ACh no sistema nervoso. Em seguida, a colina é transportada de volta às terminações axônicas, onde é reutilizada na síntese de nova ACh. A ACh ligada aos receptores está em equilíbrio com a ACh livre na fenda existente entre as membranas neuronal e muscular. À medida que a concentração de ACh livre diminui, em consequência de sua degradação pela acetilcolinesterase, menor quantidade de ACh está disponível para ligar-se aos receptores. Quando os receptores não contêm mais ACh ligada, os canais iônicos da placa motora se fecham. A placa motora despolarizada retorna a seu potencial de repouso e pode responder à chegada subsequente de ACh liberada por outro potencial de ação neuronal.

Interrupção da sinalização neuromuscular. Existem muitas maneiras pelas quais a doença ou substâncias podem modificar os eventos na junção neuromuscular. Por exemplo, o ***curare***, um veneno mortal colocado nas pontas das flechas e ainda utilizado por nativos da América do Sul, liga-se fortemente aos receptores nicotínicos de ACh. Todavia, o curare não abre seus canais iônicos e é resistente à destruição pela acetilcolinesterase. Quando um receptor é ocupado pelo curare, a ACh não pode ligar-se ao receptor. Por conseguinte, embora os neurônios motores ainda conduzam potenciais de ação normais e liberem ACh, não há PPM resultante na placa motora, e não ocorre contração. Tendo em vista que os músculos respiratórios responsáveis pela respiração, assim como todos os músculos esqueléticos, dependem da transmissão neuromuscular para iniciar sua contração, o envenenamento por curare pode causar morte por asfixia.

A transmissão neuromuscular também pode ser bloqueada pela inibição da acetilcolinesterase. Alguns organofosforados, que constituem os principais ingredientes em certos pesticidas e “gases dos nervos” (esses últimos originalmente desenvolvidos como

inseticidas e, mais tarde, para a guerra química), inibem essa enzima. Na presença dessas substâncias químicas, a ACh é liberada normalmente com a chegada de um potencial de ação na terminação axônica e liga-se aos receptores da placa motora. Entretanto, a ACh não é destruída, visto que a acetilcolinesterase está inibida. Por conseguinte, os canais iônicos na placa motora permanecem abertos, produzindo uma despolarização mantida da placa terminal e da membrana plasmática muscular adjacente à placa motora. A membrana muscular esquelética mantida em um estado despolarizado é incapaz de gerar potenciais de ação, visto que os canais de Na^+ regulados por voltagem na membrana tornam-se inativados, o que exige a repolarização para reverter o processo, exatamente como ocorre nos neurônios. Após exposição prolongada à ACh, os receptores da placa motora tornam-se insensíveis a ela, impedindo qualquer despolarização adicional. Por conseguinte, o músculo não se contrai em resposta à estimulação nervosa subjacente, e o resultado consiste em paralisia dos músculos esqueléticos e morte por asfixia. Os "gases dos nervos" também provocam acúmulo de ACh nas sinapses muscarínicas (ver Capítulo 6, Seção C), por exemplo, onde os neurônios parassimpáticos inibem as células do marca-passo cardíaco. Isso pode resultar em redução extrema da frequência cardíaca, interrompendo praticamente o fluxo sanguíneo pelo corpo. O antídoto para a exposição aos organofosforados e aos "gases dos nervos" consiste em ***pralidoxima***, um fármaco que reativa a acetilcolinesterase, e ***atropina***, um antagonista dos receptores muscarínicos descrito no Capítulo 6.

Os fármacos que bloqueiam a transmissão neuromuscular são algumas vezes usados em pequenas quantidades para impedir contrações musculares durante certos tipos de procedimentos cirúrgicos, quando é necessário imobilizar o campo cirúrgico. Um exemplo é a ***succinilcolina***, que atua, na realidade, como agonista dos receptores de ACh e que produz um bloqueio despolarizante/dessensibilizante semelhante aos inibidores da acetilcolinesterase. São também utilizados agentes bloqueadores não despolarizantes da junção neuromuscular, que atuam de modo mais semelhante ao curare e que possuem maior duração, como o ***rocurônio*** e o ***vecurônio***. O uso desses agentes paralisantes em cirurgia diminui a dose necessária do anestésico geral, possibilitando uma recuperação mais rápida do paciente, com menos complicações. Entretanto, os pacientes precisam ser ventilados artificialmente para manter a respiração até que o fármaco seja removido do corpo.

Outro grupo de substâncias, incluindo a toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum,* bloqueia a liberação de acetilcolina das terminações axônicas. A toxina botulínica é uma enzima que degrada proteínas do complexo SNARE, que são necessárias para ligação e a fusão das vesículas de ACh com a membrana plasmática do terminal axônico (ver a Figura 6.27). Essa toxina, que produz o envenenamento alimentar denominado ***botulismo***, é um dos venenos mais potentes conhecidos. A aplicação da toxina botulínica para bloquear a liberação de ACh nas junções neuromusculares e em outros locais está sendo cada vez mais usada para procedimentos clínicos e cosméticos, incluindo a inibição dos músculos extraoculares hiperativos, a prevenção da atividade excessiva das glândulas sudoríparas, o tratamento da migrânea e a redução das rugas cutâneas relacionadas com o envelhecimento.

Após descrever como os potenciais de ação nos neurônios motores iniciam potenciais de ação nas células musculares esqueléticas, iremos examinar agora como a excitação resulta em contração muscular.

Acoplamento excitação-contração

O **acoplamento excitação-contração** refere-se à sequência de eventos por meio dos quais um potencial de ação na membrana plasmática ativa os mecanismos geradores de força. O potencial de ação em uma fibra muscular esquelética dura 1 a 2 ms e é concluído antes que comece qualquer sinal de atividade mecânica (**Figura 9.10**). Uma vez iniciada, a atividade mecânica que segue um potencial de ação pode durar 100 ms ou mais. A atividade elétrica na membrana plasmática não atua diretamente sobre as proteínas contráteis, porém produz um estado de concentração citosólica aumentada de Ca^{2+}, que continua ativando o aparelho contrátil por muito tempo após ter cessado a atividade elétrica na membrana.

Função do Ca^{2+} na formação das pontes cruzadas. Como a presença de Ca^{2+} no citoplasma inicia a geração de força pelos filamentos espessos e finos? A resposta exige um exame mais atento das proteínas dos filamentos finos, a troponina e a tropomiosina (**Figura 9.11**). A tropomiosina é uma molécula em forma de bastonete, composta de dois peptídios entrelaçados, com comprimento aproximadamente igual ao de sete monômeros de actina. As cadeias de moléculas de tropomiosina estão dispostas extremidade a extremidade ao longo do filamento fino de actina. Essas moléculas de tropomiosina cobrem parcialmente o local de ligação da miosina em cada monômero de actina, impedindo, assim, que as pontes cruzadas estabeleçam contato com a actina. Cada molécula de tropomiosina é mantida nessa posição de bloqueio pela proteína globular menor, a troponina. A troponina, que interage com a actina e com a tropomiosina, é composta de três subunidades, designadas pelas letras I (inibitória), T (ligação da tropomiosina) e C (ligação de Ca^{2+}). Uma molécula de troponina liga-se a cada molécula de tropomiosina e regula o acesso aos locais de ligação da miosina sobre os sete monômeros de actina em contato com a tropomiosina. Este é o estado de uma fibra muscular em repouso; a troponina e a tropomiosina bloqueiam cooperativamente a interação das pontes cruzadas com o filamento fino.

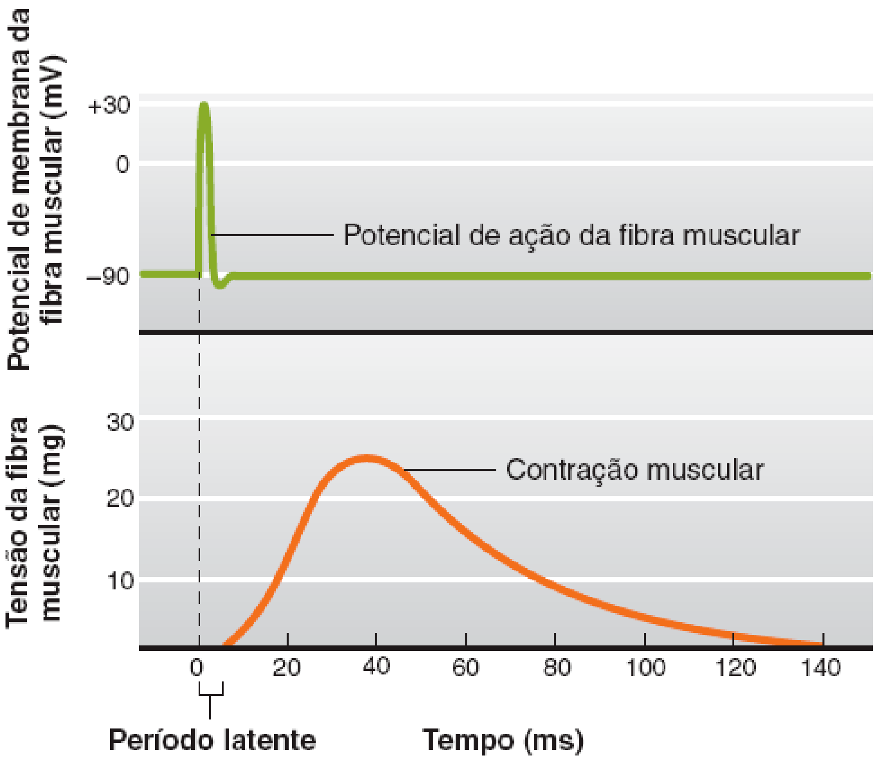


Figura 9.10 Relação temporal entre um potencial de ação de uma fibra muscular esquelética e a contração e relaxamento resultantes da fibra muscular. O período de latência é o retardo entre o início do potencial de ação e o aumento inicial da tensão.

Para possibilitar a ligação das pontes cruzadas do filamento espesso ao filamento fino, as moléculas de tropomiosina precisam se mover para longe de suas posições de bloqueio na actina. Isso ocorre quando o Ca^{2+} liga-se a locais de ligação específicos na subunidade de ligação de Ca^{2+} da troponina. A ligação do Ca^{2+} produz uma mudança no formato da troponina (*i. e.*, a sua estrutura terciária), que relaxa a sua ação inibitória e permite que a tropomiosina mova-se para fora do local de ligação da miosina em cada molécula de actina. Por outro lado, a remoção do Ca^{2+} da troponina reverte o processo, desligando a atividade contrátil. Por conseguinte, a concentração citosólica de Ca^{2+} determina o número de locais de troponina ocupados pelo Ca^{2+}, o que, por sua vez, determina o número de locais de actina disponíveis para a ligação das pontes cruzadas.

A regulação do movimento de Ca^{2+} na ativação das células musculares fornece um excelente exemplo de troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas, que constitui um princípio geral de fisiologia (ver Capítulo 1). Em uma fibra muscular em repouso, a concentração de Ca^{2+} ionizado livre no citosol que circunda os filamentos espessos e finos é muito baixa, de apenas cerca de 10^{-7} mol/ℓ. Nessa baixa concentração de Ca^{2+}, muito poucos locais de ligação do Ca^{2+} na troponina estão ocupados e, por conseguinte, a atividade das pontes cruzadas está bloqueada, em grande parte, pela tropomiosina. Após um potencial de ação, observa-se um rápido aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}, e o Ca^{2+} liga-se à troponina, removendo o efeito bloqueador da tropomiosina e possibilitando a ligação das pontes cruzadas de miosina à actina. A fonte para o aumento do Ca^{2+} citosólico é o retículo sarcoplasmático dentro da fibra muscular.

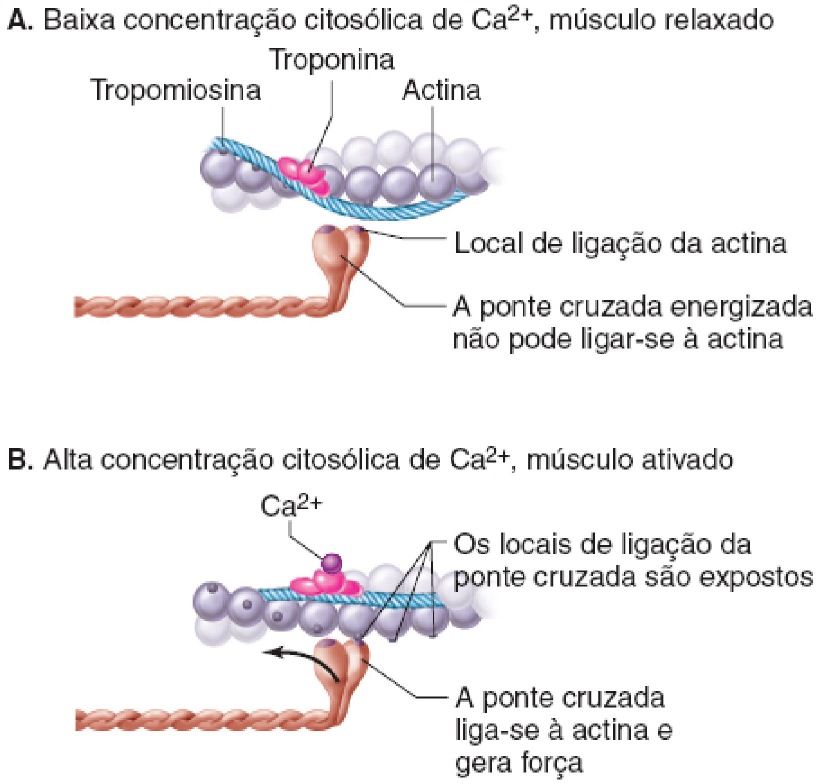


Figura 9.11 Ativação do ciclo das pontes cruzadas pelo Ca^{2+}. **A.** Na ausência de íons cálcio ligados, a troponina mantém a tropomiosina sobre os locais de ligação da ponte cruzada na actina. **B.** Quando o Ca^{2+} liga-se à troponina, a tropomiosina fica livre para se afastar dos locais de ligação da ponte cruzada na actina, e as pontes cruzadas podem ligar-se à actina.

Mecanismo de aumento citosólico do Ca^{2+}. Um mecanismo especializado acopla os potenciais de ação dos túbulos T com a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (**Figura 9.12**, etapa 2). Os túbulos T estão em íntimo contato com as cisternas laterais do retículo sarcoplasmático, conectadas por estruturas conhecidas como pedicelos juncionais ou processos podocitários. Essa junção envolve duas proteínas integrais de membrana, uma na membrana do túbulo T e a outra na membrana do retículo sarcoplasmático. A proteína do túbulo T é um canal de Ca^{2+} sensível à voltagem modificado, conhecido como **receptor de di-hidropiridina (DHP)** (assim denominado em virtude de sua ligação à classe de fármacos denominados di-hidropiridinas). Todavia, a principal função do receptor de DHP não consiste em conduzir o Ca^{2+}, porém em atuar como sensor de voltagem. A proteína inserida na membrana do retículo sarcoplasmático é conhecida como **receptor de rianodina** (em virtude de sua ligação ao alcaloide vegetal, rianodina). Essa grande molécula não apenas inclui os processos podocitários que se conectam ao receptor de DHP, mas também forma um canal de Ca^{2+}. Durante um potencial de ação do túbulo T, os resíduos de aminoácidos, com carga elétrica, dentro da proteína receptora de DHP induzem uma mudança de conformação, que atua, por meio dos processos podocitários, para abrir o canal do receptor de rianodina. Em seguida, o Ca^{2+} é liberado das cisternas terminais do retículo sarcoplasmático para o citosol, onde ele pode se ligar à troponina. O aumento do Ca^{2+} citosólico em resposta a um único potencial de ação normalmente é suficiente para saturar brevemente todos os locais de ligação da troponina nos filamentos finos.

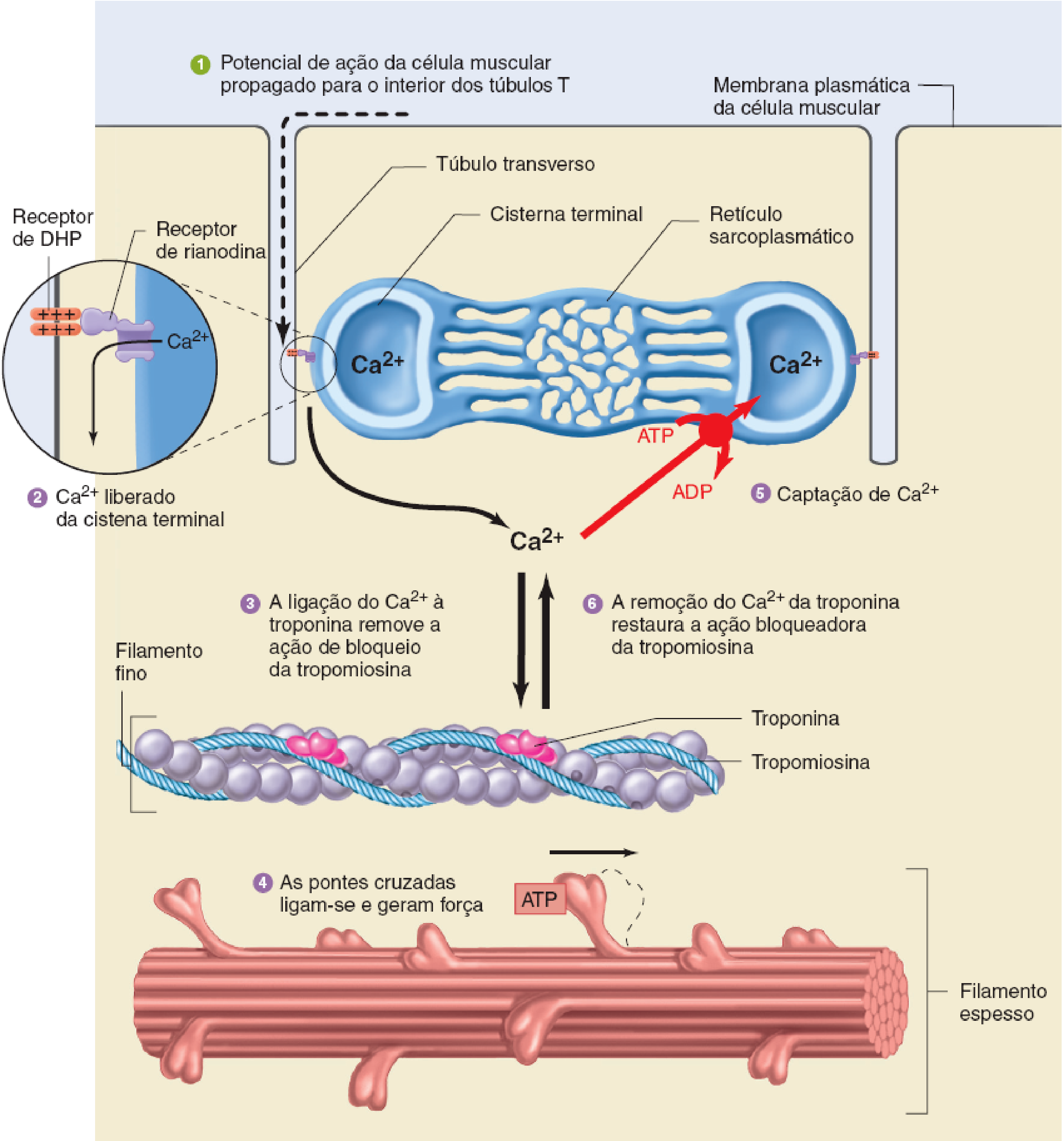


Figura 9.12 Liberação e captação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático durante a contração e o relaxamento de uma fibra muscular esquelética.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Cite alguns exemplos nesta figura que ilustram o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A contração termina com a remoção do Ca^{2+} da troponina, que é obtida pela redução da concentração de Ca^{2+} no citosol de volta a seu nível de pré-liberação. As membranas do retículo sarcoplasmático contêm proteínas de transporte ativo primário – Ca^{2+} ATPases –, que bombeiam íons cálcio do citoplasma de volta ao lúmen do retículo. Como acabamos de ver, o Ca^{2+} é liberado a partir do retículo quando começa um potencial de ação no túbulo T, porém o bombeamento do Ca^{2+} liberado de volta ao retículo exige um tempo muito maior. Por conseguinte, a concentração citosólica de Ca^{2+} permanece elevada, e a contração continua por algum tempo após um único potencial de ação.

Para reiterar, assim como a contração resulta da liberação de Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático, a contração também termina e o relaxamento começa quando o Ca^{2+} é bombeado de volta ao retículo (ver Figura 9.12). O ATP é necessário para fornecer a energia para a bomba de Ca^{2+}.

Mecanismo de deslizamento dos filamentos

Quando a geração de força produz encurtamento de uma fibra muscular esquelética, os filamentos espessos e finos sobrepostos em cada sarcômero movem-se um em relação ao outro, propelidos pelos movimentos das pontes cruzadas. Durante esse encurtamento dos sarcômeros, não há nenhuma mudança nos comprimentos dos filamentos espessos ou finos. Esse processo é conhecido como **mecanismo de deslizamento de filamentos** da contração muscular.

Durante o encurtamento, cada ponte cruzada de miosina fixada a uma molécula de actina do filamento fino move-se em um arco muito semelhante a um remo em um barco. Esse movimento angular de muitas pontes cruzadas força os filamentos finos fixados a linhas Z sucessivas para movê-las em direção ao centro do sarcômero, com consequente encurtamento do sarcômero (**Figura 9.13**). Um golpe de uma ponte cruzada produz apenas um movimento muito pequeno de um filamento fino em relação a um filamento espesso. Entretanto, enquanto os locais de ligação na actina permanecem expostos, cada ponte cruzada repete muitas vezes o seu movimento angular, resultando em grandes deslocamentos dos filamentos. É interessante assinalar que um padrão comum de encurtamento muscular envolve a permanência de uma extremidade do músculo em uma posição fixa, enquanto a outra extremidade se encurta em direção a ela. Nesse caso, à medida que os filamentos deslizam, e cada sarcômero sofre encurtamento interno, o centro de cada sarcômero também desliza para a extremidade fixa do músculo (esse processo está ilustrado na **Figura 9.14**).

A sequência de eventos que ocorre entre o momento em que uma ponte cruzada liga-se a um filamento fino, move-se e, em seguida, repete o processo é conhecida como **ciclo das pontes cruzadas.** Cada ciclo consiste em quatro etapas: (1) fixação da ponte cruzada a um filamento fino; (2) movimento da ponte cruzada, produzindo tensão no filamento fino; (3) liberação da ponte cruzada do filamento fino; e (4) energização da ponte cruzada, de modo que possa novamente se fixar a um filamento fino e repetir o ciclo. Cada ponte cruzada realiza o seu próprio ciclo de movimento, independentemente de outras pontes cruzadas. Em qualquer instante, durante a contração, apenas algumas das pontes cruzadas estão fixadas aos filamentos finos, produzindo tensão, enquanto outras estão simultaneamente na parte não ligada de seus ciclos.

Um princípio geral de fisiologia estabelece que os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física, e os detalhes do mecanismo das pontes cruzadas fornece um excelente exemplo. A **Figura 9.15** ilustra os eventos físicos e químicos durante as quatro etapas do ciclo das pontes cruzadas. Em uma fibra muscular em repouso, as pontes cruzadas encontram-se em um estado energizado em consequência da clivagem do ATP, com os produtos da hidrólise, ADP e fosfato inorgânico (P_i), ainda ligados à miosina (na representação química, os elementos ligados estão separados por um ponto, enquanto os elementos liberados estão separados por um sinal mais). Esse armazenamento de energia na miosina é análogo ao armazenamento da energia potencial em uma mola esticada.

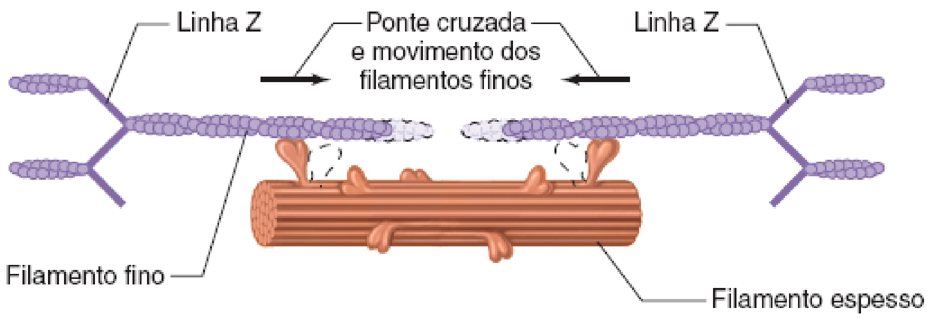


Figura 9.13 As pontes cruzadas nos filamentos espessos ligam-se à actina nos filamentos finos e sofrem mudança de conformação que propele os filamentos finos em direção ao centro de um sarcômero. (Apenas algumas das aproximadamente 200 pontes cruzadas em cada filamento são mostradas.)

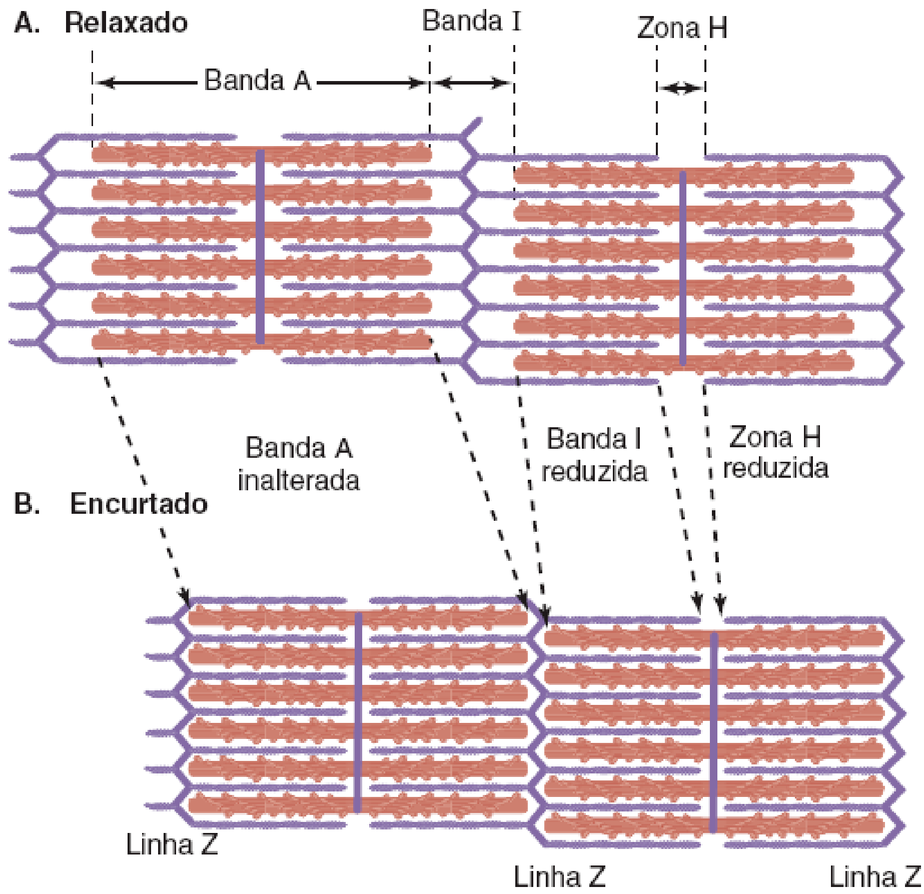


Figura 9.14 O deslizamento dos filamentos espessos com sobreposição dos filamentos finos encurta o sarcômero, sem nenhuma mudança no comprimento dos filamentos espessos ou finos. A banda I e a zona H são reduzidas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Os músculos esfíncteres são circulares e, em geral, não estão fixados a ossos. Como esse diagrama iria diferir se os sarcômeros mostrados fossem parte de um músculo esfíncter?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O ciclo das pontes cruzadas é iniciado quando o mecanismo de acoplamento excitação-contração aumenta o Ca^{2+} citosólico, e ocorre exposição dos locais de ligação na actina. O ciclo começa com a ligação de uma ponte cruzada de miosina (M) energizada a uma molécula de actina do filamento fino (A):

$$\text{Etapa 1} \quad A + M \cdot ADP \cdot P_i \xrightarrow[\text{da actina}]{\text{ligação}} A \cdot M \cdot ADP \cdot P_i$$

A ligação da miosina energizada à actina desencadeia a liberação da conformação tensa da ponte cruzada energizada, que produz o movimento da ponte cruzada ligada (algumas vezes denominado **movimento de força**) e a liberação de P_i e ADP:

$$\text{Etapa 2} \quad A \cdot M \cdot ADP \cdot P_i \xrightarrow[\text{ponte cruzada}]{\text{movimento da}} A \cdot M + ADP + P_i$$

Essa sequência de armazenamento e liberação de energia pela miosina é análoga à operação de uma ratoeira: a energia é armazenada na armadilha ao armar a mola (hidrólise do ATP) e liberada após soltar a armadilha (ligação à actina).

Durante o movimento da ponte cruzada, a miosina está firmemente ligada à actina, porém essa ligação precisa ser rompida para possibilitar a reenergização da ponte cruzada e a repetição do ciclo. A ligação de uma nova molécula de ATP à miosina rompe a ligação entre a actina e a miosina:

$$\text{Etapa 3} \quad A \cdot M + ATP \xrightarrow[\text{cruzada da actina}]{\text{dissociação da ponte}} A + M \cdot ATP$$

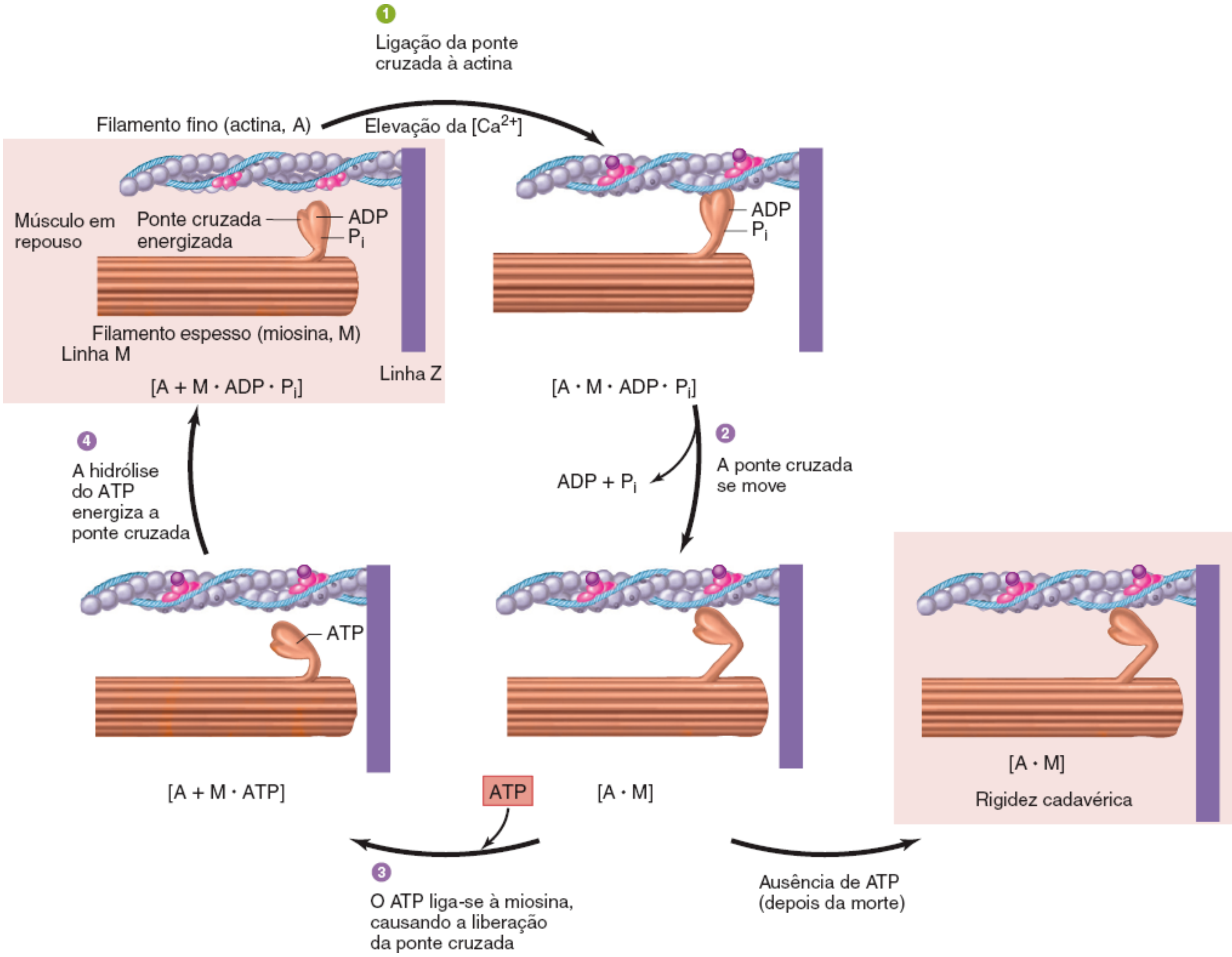


Figura 9.15 Representações químicas (mostradas entre colchetes) e mecânicas dos quatro estágios de um ciclo das pontes cruzadas. As pontes cruzadas permanecem no estado de repouso (boxe cor-de-rosa à esquerda) quando a concentração de Ca^{2+} permanece baixa. No estado de rigidez cadavérica (boxe cor-de-rosa à direita), as pontes cruzadas permanecem rigidamente ligadas na ausência de ATP. Na representação química, A = actina, M = miosina, os pontos estão entre componentes ligados, enquanto os sinais de adição estão entre componentes separados.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Em determinadas condições experimentais é possível remover a proteína troponina de uma fibra muscular esquelética. Imagine como o ciclo das pontes cruzadas em uma fibra muscular esquelética seria afetado na ausência de troponina.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A dissociação da actina e da miosina pelo ATP fornece um exemplo de regulação alostérica da atividade proteica (ver Figura 3.31A). A ligação do ATP a um local na miosina diminui a afinidade da miosina pela actina ligada a outro local. Observe que o ATP não é clivado nessa etapa, isto é, não está atuando como fonte de energia, mas apenas como modulador alostérico da cabeça da miosina, que enfraquece a ligação da miosina à actina.

Após a dissociação da actina e da miosina, o ATP ligado à miosina é hidrolisado pela miosina-ATPase, restaurando, assim, o estado energizado da miosina e a posição das pontes cruzadas em pré-movimento de força:

$$\text{Etapa 4} \quad A + M\cdot ATP \xrightarrow[\text{do ATP}]{\text{hidrólise}} A + M\cdot ADP\cdot P_i$$

Observe que a hidrólise do ATP (etapa 4) e o movimento da ponte cruzada (etapa 2) não são eventos simultâneos. Se os locais de ligação na actina ainda estiverem expostos após o término de seu ciclo, a ponte cruzada pode novamente se fixar a um novo monômero de actina no filamento fino, e o ciclo da ponte cruzada se repete. (No caso do músculo que está gerando força sem efetivamente se encurtar, a ponte cruzada irá se fixar novamente à mesma molécula de actina que a do ciclo anterior.)

Por conseguinte, além de ser utilizado para manter a excitabilidade da membrana e regular o Ca^{2+} citosólico, o ATP desempenha duas funções distintas no ciclo das pontes cruzadas: (1) a energia liberada da *hidrólise* do ATP fornece a energia final para o movimento das pontes cruzadas; e (2) a *ligação* do ATP (e não a hidrólise) à miosina rompe a ligação formada entre a

actina e a miosina durante o ciclo, possibilitando o início do novo ciclo. O **Quadro 9.1** fornece um resumo das funções do ATP na contração dos músculos esqueléticos.

A importância do ATP na dissociação da actina e da miosina durante a etapa 3 do ciclo das pontes cruzadas é ilustrada pela **rigidez cadavérica**, isto é, o enrijecimento gradual dos músculos esqueléticos que começa dentro de várias horas após a morte e alcança o seu máximo grau depois de cerca de 12 h. A concentração de ATP nas células, incluindo as células musculares, declina após a morte, visto que os nutrientes e o oxigênio necessários para a formação do ATP pelas vias metabólicas não são mais supridos pela circulação. Na ausência de ATP, não ocorre a ruptura da ligação entre a actina e a miosina (ver Figura 9.15). Os filamentos espessos e finos permanecem ligados entre si por pontes cruzadas imobilizadas, produzindo uma condição rígida, em que os filamentos espessos e finos não podem ser separados uns dos outros. A rigidez cadavérica desaparece dentro de cerca de 48 a 60 h após a morte, com a decomposição do tecido muscular.

Quadro 9.1	Funções do ATP na contração do músculo esquelético.
A hidrólise do ATP pela Na^+/K^+ ATPase na membrana plasmática mantém os gradientes de Na^+ e K^+, o que permite à membrana produzir e propagar potenciais de ação (ver a Figura 6.13)	
A hidrólise do ATP pela Ca^{2+} ATPase no retículo sarcoplasmático fornece a energia para o transporte ativo de íons cálcio no retículo, reduzindo a concentração citosólica de Ca^{2+} para níveis de pré-liberação, terminando a contração e possibilitando o relaxamento da fibra muscular	
A hidrólise do ATP pela miosina-ATPase energiza as pontes cruzadas, fornecendo a energia para a geração de força	
A ligação do ATP à miosina dissocia as pontes cruzadas ligadas à actina, permitindo que as pontes repitam o ciclo de atividade	

Quadro 9.2	Sequência de eventos entre um potencial de ação de um neurônio motor e a contração da fibra muscular esquelética.
1.	O potencial de ação é iniciado e propaga-se para as terminações axônicas do neurônio motor
2.	O Ca^{2+} entra nos terminais axônicos por meio dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem
3.	A entrada de Ca^{2+} desencadeia a liberação de ACh dos terminais axônicos
4.	A ACh difunde-se dos terminais axônicos para a placa motora na fibra muscular
5.	A ACh liga-se a receptores nicotínicos na placa motora, aumentando a sua permeabilidade ao Na^+ e ao K^+
6.	Maior quantidade de Na^+ move-se para dentro da fibra na placa motora, em comparação com a saída de K^+, despolarizando a membrana e produzindo o potencial de placa motora (PPM)
7.	As correntes locais despolarizam a membrana plasmática das células musculares adjacentes para o seu potencial limiar, gerando um potencial de ação que se propaga sobre a superfície da fibra muscular e para dentro da fibra ao longo dos túbulos T
8.	O potencial de ação nos túbulos T induz os receptores de DHP a abrir os canais receptores de rianodina, possibilitando a liberação de Ca^{2+} das cisternas terminais do retículo sarcoplasmático
9.	O Ca^{2+} liga-se à troponina nos filamentos finos, causando o afastamento da tropomiosina de sua posição de bloqueio, com consequente exposição dos locais de ligação das pontes cruzadas na actina
10.	As pontes cruzadas de miosina energizadas nos filamentos espessos ligam-se à actina: $A + M \cdot ADP \cdot P_i \longrightarrow A \cdot M \cdot ADP \cdot P_i$
11.	A ligação das pontes cruzadas desencadeia a liberação dos produtos de hidrólise do ATP da miosina, produzindo um movimento angular de cada ponte cruzada: $A \cdot M \cdot ADP \cdot P_i \longrightarrow A \cdot M + ADP + P_i$
12.	O ATP liga-se à miosina, rompendo a ligação entre a actina e a miosina e, assim, possibilitando a dissociação das pontes cruzadas da actina: $A \cdot M + ATP \longrightarrow A + M \cdot ATP$
13.	O ATP ligado à miosina é clivado, energizando a ponte cruzada de miosina: $M \cdot ATP \longrightarrow M \cdot ADP \cdot P_i$
14.	As pontes cruzadas repetem as etapas 10 a 13, produzindo o movimento (deslizamento) dos filamentos finos sobre os filamentos espessos. Os ciclos de movimento das pontes cruzadas continuam enquanto o Ca^{2+} permanece ligado à troponina

15.	A concentração citosólica de Ca^{2+} diminui à medida que a Ca^{2+} ATPase transporta ativamente o Ca^{2+} para dentro do retículo sarcoplasmático
16.	A remoção do Ca^{2+} restaura a ação bloqueadora da tropomiosina, o ciclo das pontes cruzadas cessa, e a fibra muscular relaxa

O **Quadro 9.2** fornece um resumo da sequência de eventos que levam desde um potencial de ação em um neurônio motor até a contração e o relaxamento de uma fibra muscular esquelética.

9.3 Mecânica da contração da fibra unitária

A força exercida sobre um objeto por um músculo em contração é conhecida como **tensão** muscular, e a força exercida sobre o músculo por um objeto (habitualmente o seu peso) é a **carga.** A tensão muscular e a carga são forças opostas. O encurtamento ou não de uma fibra depende das magnitudes relativas da tensão e da carga. Para que as fibras musculares se encurtem e, portanto, movam uma carga, a tensão muscular precisa ser maior do que a carga oponente.

Quando um músculo desenvolve tensão, porém não se encurta nem se alonga, a contração é denominada **contração isométrica** (comprimento constante). Essas contrações ocorrem quando o músculo sustenta uma carga em uma posição constante ou tenta mover uma carga já sustentada que é maior do que a tensão desenvolvida por ele. Uma contração em que o músculo muda de comprimento enquanto a carga sobre o músculo permanece constante é uma **contração isotônica** (tensão constante).

Dependendo das magnitudes relativas da tensão muscular e da carga oponente, as contrações isotônicas podem estar associadas a um encurtamento ou alongamento de um músculo. Quando a tensão excede a carga, ocorre encurtamento, e a contração é denominada **contração concêntrica.** Quando uma carga não sustentada é maior do que a tensão gerada pelas pontes cruzadas, o resultado é uma **contração excêntrica** (contração por alongamento). Nessa situação, a carga traciona o músculo até um comprimento maior, apesar da força oponente produzida pelas pontes cruzadas. Essas contrações por alongamento ocorrem quando um objeto que está sendo sustentado por contração muscular é abaixado, como, por exemplo, quando os extensores dos joelhos nas coxas são usados para passar da posição ortostática para a posição sentada. É preciso ressaltar que, nessas situações, o alongamento das fibras musculares não é um processo ativo produzido pelas proteínas contráteis, porém uma consequência das forças externas que estão aplicadas ao músculo. Na ausência de forças externas de alongamento, uma fibra só irá se *encurtar* quando estimulada; ela nunca irá se alongar. Todos os três tipos de contrações – isométrica, concêntrica e excêntrica – ocorrem no curso natural das atividades da vida diária.

Durante cada tipo de contração, as pontes cruzadas repetidamente passam pelas quatro etapas do ciclo das pontes cruzadas ilustradas na Figura 9.15. Durante a etapa 2 de uma contração isotônica concêntrica, as pontes cruzadas ligadas à actina sofrem rotação por meio de seu movimento de força, causando encurtamento dos sarcômeros. Por outro lado, durante uma contração isométrica, as pontes cruzadas ligadas exercem força sobre os filamentos finos, porém são incapazes de movê-los. Em lugar do deslizamento dos filamentos, a rotação durante o movimento de força é absorvida dentro da estrutura da ponte cruzada nessa circunstância. Se a contração isométrica for prolongada, as pontes cruzadas durante o ciclo ligam-se repetidamente à mesma molécula de actina. Durante uma contração por alongamento, a carga traciona as pontes cruzadas na etapa 2 de volta às linhas Z, enquanto estão ainda ligadas à actina e exercendo força. Os eventos das etapas 1, 3 e 4 são os mesmos em todos os tipos de contrações. Por conseguinte, as alterações químicas nas proteínas contráteis durante cada tipo de contração são as mesmas. O resultado final (encurtamento, ausência de mudança no comprimento ou alongamento) é determinado pela magnitude da carga sobre o músculo.

A terminologia da contração aplica-se tanto a fibras isoladas quanto aos músculos como um todo. Nesta seção, descrevemos a mecânica das contrações de uma única fibra. Posteriormente, iremos discutir os fatores que controlam a mecânica da contração do músculo como um todo.

Contrações espasmódicas

A resposta mecânica de uma fibra muscular a um único potencial de ação é conhecida como **espasmo muscular.** A **Figura 9.16A** mostra as principais características de um espasmo muscular isométrico. Depois do potencial de ação, existe um intervalo de alguns milissegundos, conhecido como **período latente,** antes que a tensão na fibra muscular comece a aumentar. Durante esse período latente, estão ocorrendo os processos associados ao acoplamento excitação-contração. O intervalo de tempo entre o início do desenvolvimento da tensão no final do período latente e a tensão máxima é o **tempo de contração.**

Nem todas as fibras musculares esqueléticas apresentam o mesmo tempo de contração espasmódica. As **fibras rápidas** possuem tempos de contração curtos de apenas 10 ms, enquanto as **fibras lentas** podem levar 100 ms ou mais. A duração total de uma contração depende, em parte, do tempo durante o qual o Ca^{2+} citosólico permanece elevado, de modo que as pontes cruzadas possam continuar a realizar o seu ciclo. Isso está estreitamente relacionado com a atividade da Ca^{2+} ATPase no retículo sarcoplasmático; a atividade é maior nas fibras de contração espasmódica rápida e menor nas fibras de contração espasmódica lenta. A duração do espasmo muscular também depende do tempo levado pelas pontes cruzadas para completar o ciclo e desprender-se após a remoção do Ca^{2+} do citosol.

Comparando as contrações espasmódicas isotônicas e isométricas na mesma fibra muscular, podemos ver, na **Figura 9.16B**, que o período de latência em uma contração espasmódica isotônica é mais longo do que em uma contração espasmódica

isométrica. Entretanto, a duração do evento mecânico – o encurtamento – é menor em um espasmo muscular isotônico do que a duração da geração de força em uma contração espasmódica isométrica. A razão dessas diferenças é mais facilmente explicada ao considerar os aparelhos de medição mostrados na Figura 9.16. No experimento de espasmo muscular isométrico, a tensão começa a aumentar tão logo a primeira ponte cruzada se fixa, de modo que o período latente deve-se apenas ao retardo do acoplamento excitação-contração. Por outro lado, no experimento de espasmo muscular isotônico, o período de latência inclui tanto o tempo para o acoplamento excitação-contração quanto tempo adicional levado para acumular pontes cruzadas fixadas o suficiente para levantar a carga da plataforma. De modo semelhante, no final do espasmo muscular, a carga isotônica retorna à sua posição de repouso na plataforma bem antes da liberação de todas as pontes cruzadas no experimento isométrico.

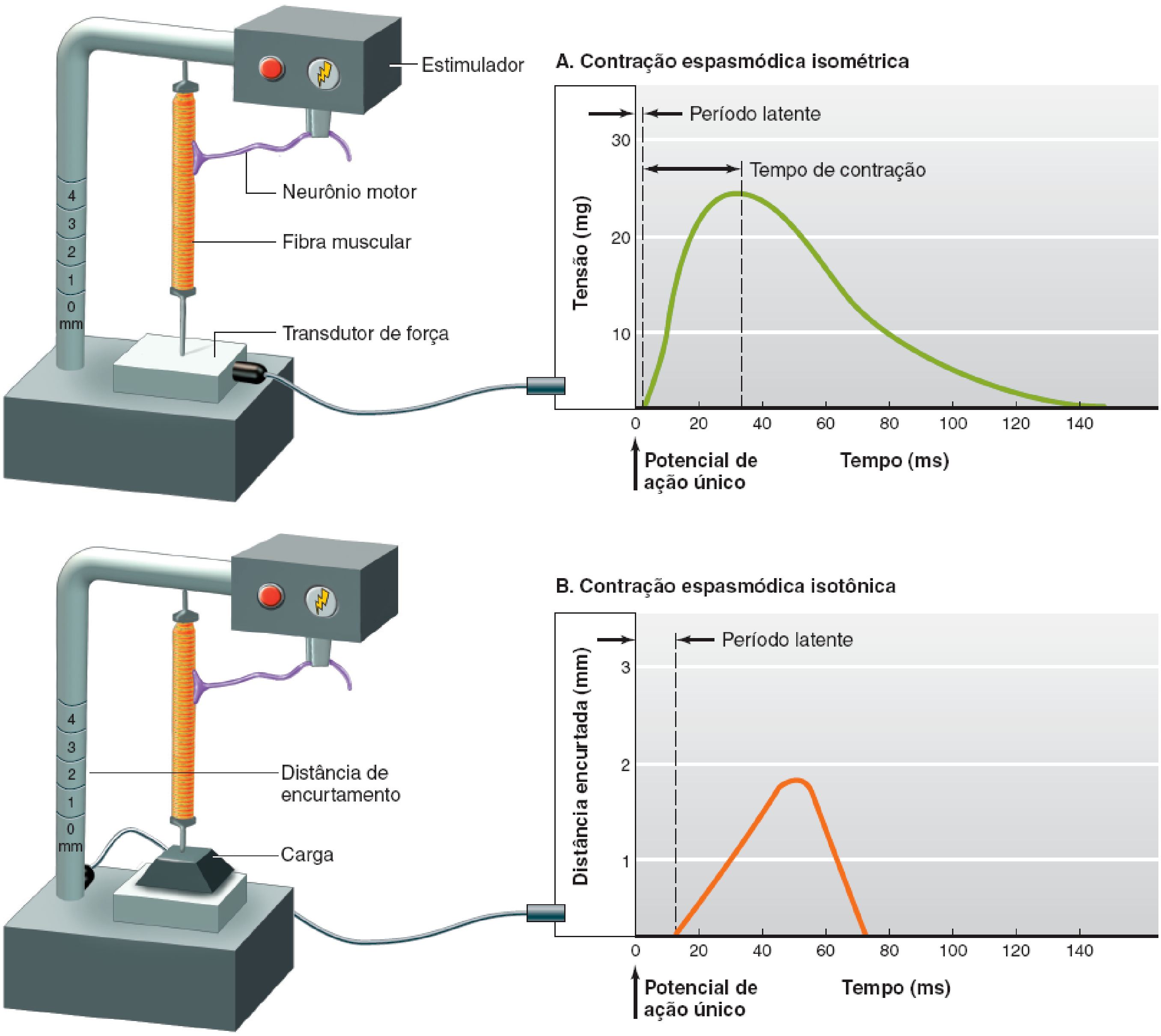


Figura 9.16 A. Medida da tensão durante uma única contração espasmódica isométrica de uma fibra muscular esquelética. **B.** Medida do encurtamento durante uma única contração espasmódica isotônica de uma fibra muscular esquelética.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Partindo do pressuposto que a mesma fibra muscular é usada nesses dois experimentos, calcule a magnitude da carga (em mg) que está sendo levantada no experimento isotônico.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além disso, as características de um espasmo muscular isotônico dependem da magnitude da carga que está sendo levantada (**Figura 9.17**). Com cargas mais pesadas, (1) o período de latência é mais longo, (2) a velocidade de encurtamento (distância encurtada por unidade de tempo) é mais lenta, (3) a duração do espasmo muscular é mais curta, e (4) a distância encurtada é menor.

Um exame mais atento da sequência de eventos em uma contração espasmódica isotônica explica esse comportamento dependente da carga. Como acabamos de explicar, o encurtamento só começa quando um número suficiente de pontes cruzadas está fixado, e a tensão muscular apenas excede a carga sobre a fibra. Por conseguinte, antes do encurtamento, existe um período de contração *isométrica,* durante o qual a tensão aumenta. Quanto mais pesada for a carga, mais tempo será necessário para a tensão aumentar até o valor da carga, quando o encurtamento irá começar. Se a carga sobre uma fibra for aumentada, uma carga será finalmente alcançada em que a fibra será incapaz de levantá-la, a velocidade e a distância de encurtamento irão diminuir para zero, e a contração será completamente isométrica.

Relação de carga-velocidade

A experiência de que os objetos leves podem ser movidos mais rapidamente do que os objetos pesados é comum. Os experimentos de contração espasmódica isotônica ilustrados na Figura 9.17 demonstram que esse fenômeno surge, em parte, no nível das fibras musculares individuais. Quando a velocidade de encurtamento inicial (coeficiente angular) de uma série de contrações espasmódicas isotônicas é representada graficamente em função da carga sobre uma única fibra, o resultado é uma curva hiperbólica (**Figura 9.18**). A velocidade de encurtamento é máxima quando não há nenhuma carga e é igual a zero quando a carga é igual à tensão isométrica máxima. Com cargas maiores do que a tensão isométrica máxima, a fibra irá se *alongar* em uma velocidade que aumenta com a carga.

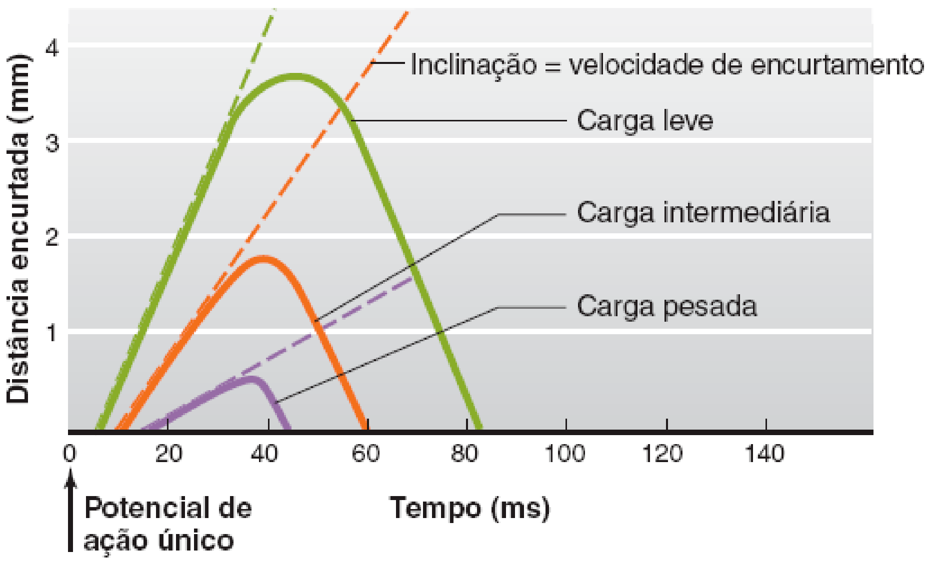


Figura 9.17 Contrações espasmódicas isotônicas com diferentes cargas. A distância encurtada, a velocidade de encurtamento e a duração do encurtamento diminuem com o aumento da carga, enquanto o tempo entre a estimulação e o início do encurtamento aumenta com o aumento da carga.

A velocidade de encurtamento sem carga é determinada pela velocidade com que cada ponte cruzada realiza a sua atividade cíclica. Como uma molécula de ATP é hidrolisada durante cada ciclo das pontes cruzadas, a velocidade de hidrólise do ATP determina a velocidade de encurtamento. Todavia, o aumento da carga sobre uma ponte cruzada reduz o seu movimento anterógrado durante o movimento de força. Isso diminui a taxa global de hidrólise do ATP e, portanto, diminui a velocidade de encurtamento.

Relação de frequência-tensão

Como um único potencial de ação em uma fibra muscular esquelética tem duração de apenas 1 a 2 ms, porém a contração espasmódica pode durar 100 ms ou mais, é possível que um segundo potencial de ação seja iniciado durante o período de atividade mecânica. A **Figura 9.19** ilustra a tensão gerada durante contrações isométricas de uma fibra muscular em resposta a múltiplos estímulos. A contração espasmódica isométrica após o primeiro estímulo, S_1, tem duração de 150 ms. O segundo estímulo, S_2, aplicado à fibra muscular 200 ms após o S_1, quando a fibra está totalmente relaxada, produz uma segunda contração espasmódica idêntica. Quando se aplica um estímulo antes de uma fibra estar totalmente relaxada de uma contração espasmódica, ele induz uma resposta contrátil, com tensão de pico maior do que aquela produzida em uma única contração espasmódica (S_3 e S_4). Se o intervalo entre os estímulos for ainda mais reduzido, a tensão de pico resultante será ainda maior (S_5 e S_6). Com efeito, a resposta mecânica ao S_6 consiste em uma continuação uniforme da resposta mecânica já induzida pelo S_5.

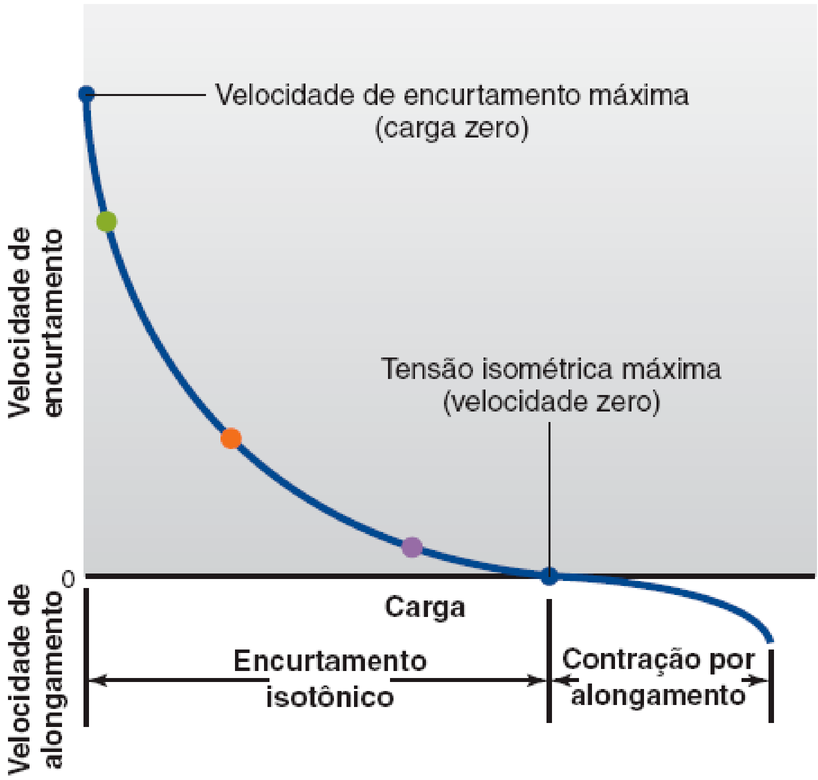


Figura 9.18 Velocidade de encurtamento e alongamento da fibra muscular esquelética em função da carga. Observe que a força sobre as pontes cruzadas durante uma contração por alongamento é maior do que a tensão isométrica máxima. Os três pontos centrais correspondem à taxa de encurtamento (inclinação) das curvas na Figura 9.17.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é o principal fator que determina a velocidade de encurtamento no estado sem carga? Como isso é afetado pelo aumento da carga?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O aumento na tensão muscular devido a potenciais de ação sucessivos que ocorrem durante a fase de atividade mecânica é conhecido como **somação.** É preciso não confundir essa somação com a somação dos potenciais pós-sinápticos neuronais descritos no Capítulo 6. A somação potencial pós-sináptica envolve efeitos de voltagem aditivos sobre a membrana, enquanto aqui estamos observando o efeito de pontes cruzadas adicionais fixadas. A contração sustentada em resposta à estimulação repetitiva é conhecida como **tétano** (contração tetânica). Com baixas frequências de estimulação, a tensão pode oscilar quando a fibra muscular relaxa parcialmente entre os estímulos, produzindo um **tétano não fundido.** Um **tétano fundido,** sem oscilações, é produzido com maiores frequências de estimulação (**Figura 9.20**).

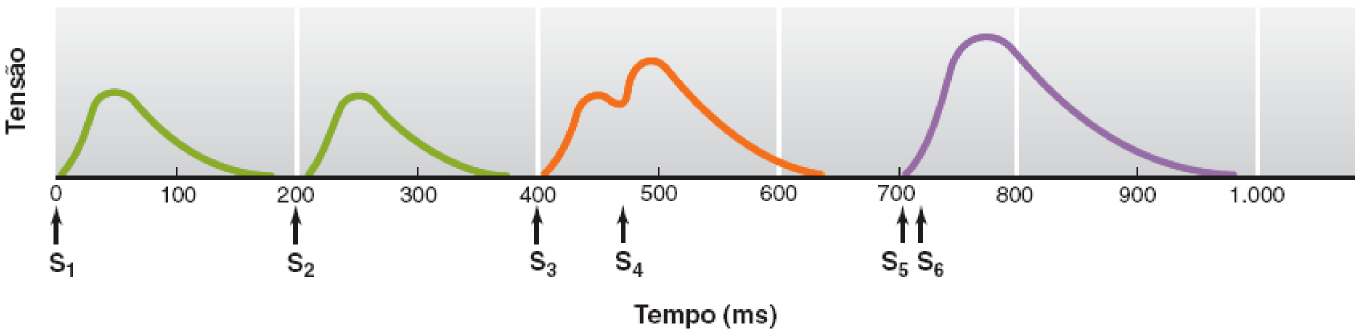


Figura 9.19 Somação de contrações isométricas produzidas pelo encurtamento do tempo entre os estímulos.

À medida que aumenta a frequência dos potenciais de ação, o nível de tensão aumenta por somação, até que seja alcançada uma tensão tetânica fundida máxima, além da qual a tensão não aumenta mais, até mesmo com aumentos adicionais na frequência de estimulação. Essa tensão tetânica máxima é cerca de três a cinco vezes maior do que a tensão da contração espasmódica isométrica. Diferentes fibras musculares possuem diferentes tempos de contração, de modo que a frequência de estímulo que irá produzir uma tensão tetânica máxima difere de uma fibra para outra. As contrações tetânicas são benéficas quando há necessidade de trabalho máximo sustentado, como manter um objeto pesado no lugar; são também responsáveis por grande parte de nossa capacidade de manter a postura.

Por que a tensão tetânica é muito maior que a tensão da contração espasmódica? Podemos explicar a somação da tensão em parte ao considerar a sincronia relativa entre a disponibilidade de Ca^{2+} e a ligação das pontes cruzadas. A tensão isométrica produzida por uma fibra muscular em qualquer momento depende principalmente do número total de pontes cruzadas ligadas à actina e sofrendo o movimento de força dos ciclos das pontes cruzadas. Lembre-se de que um único potencial de ação em uma fibra muscular esquelética libera brevemente Ca^{2+} o suficiente para saturar a troponina, e, por conseguinte, todos os locais de ligação na miosina nos filamentos finos estão *inicialmente* disponíveis. Entretanto, a ligação das pontes cruzadas energizadas a esses locais (etapa 1 do ciclo das pontes cruzadas) leva tempo, ao passo que o Ca^{2+} liberado no citosol começa a ser bombeado de volta ao retículo sarcoplasmático quase imediatamente. Por conseguinte, depois de um único potencial de ação, a concentração de Ca^{2+} começa a diminuir, e o complexo troponina-tropomiosina bloqueia novamente muitos locais de ligação antes que as pontes cruzadas tenham tido tempo de se fixar a eles.

Por outro lado, durante uma contração tetânica, os potenciais de ação sucessivos liberam, cada um deles, o Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático antes que todo o Ca^{2+} do potencial de ação anterior tenha sido bombeado de volta ao retículo sarcoplasmático. Isso resulta em uma elevação persistente da concentração citosólica de Ca^{2+}, o que impede um declínio no número de locais de ligação disponíveis nos filamentos finos. Nessas condições, mais locais de ligação permanecem disponíveis, e muito mais pontes cruzadas ligam-se aos filamentos finos.

Outras causas para a menor tensão observada em única contração espasmódica incluem as estruturas elásticas, como os tendões musculares e a proteína titina, que retardam a transmissão da força das pontes cruzadas para as extremidades de uma fibra. Como uma única contração espasmódica é tão breve, a atividade das pontes cruzadas já está declinando antes que a força tenha sido totalmente transmitida por meio dessas estruturas. Isso é um fator de menor importância durante a estimulação tetânica, devido à duração muito mais longa da atividade das pontes cruzadas e da geração de força.

Relação de comprimento-tensão

A propriedade elástica da proteína titina (ver Figura 9.4), que está fixada à linha Z em uma extremidade e aos filamentos espessos na outra, é responsável pela maior parte das propriedades elásticas *passivas* das fibras musculares relaxadas. Com o aumento do estiramento, a tensão passiva em uma fibra relaxada aumenta (**Figura 9.21**), não em consequência dos movimentos ativos das pontes cruzadas, mas em virtude do alongamento dos filamentos de titina. Se a fibra estirada for liberada, ela irá retornar a seu comprimento de equilíbrio, de modo muito semelhante ao que ocorre quando se solta um elástico esticado. Por meio de um mecanismo diferente, a quantidade de tensão *ativa* desenvolvida por uma fibra muscular durante a contração também pode ser alterada modificando o comprimento da fibra. Se você esticar uma fibra muscular para vários comprimentos e a estimular tetanicamente em cada comprimento, a magnitude da tensão ativa irá variar de acordo com o comprimento, como mostra a Figura 9.21. O comprimento em que a fibra desenvolve a tensão ativa isométrica máxima é denominado **comprimento ótimo (L_0)**.

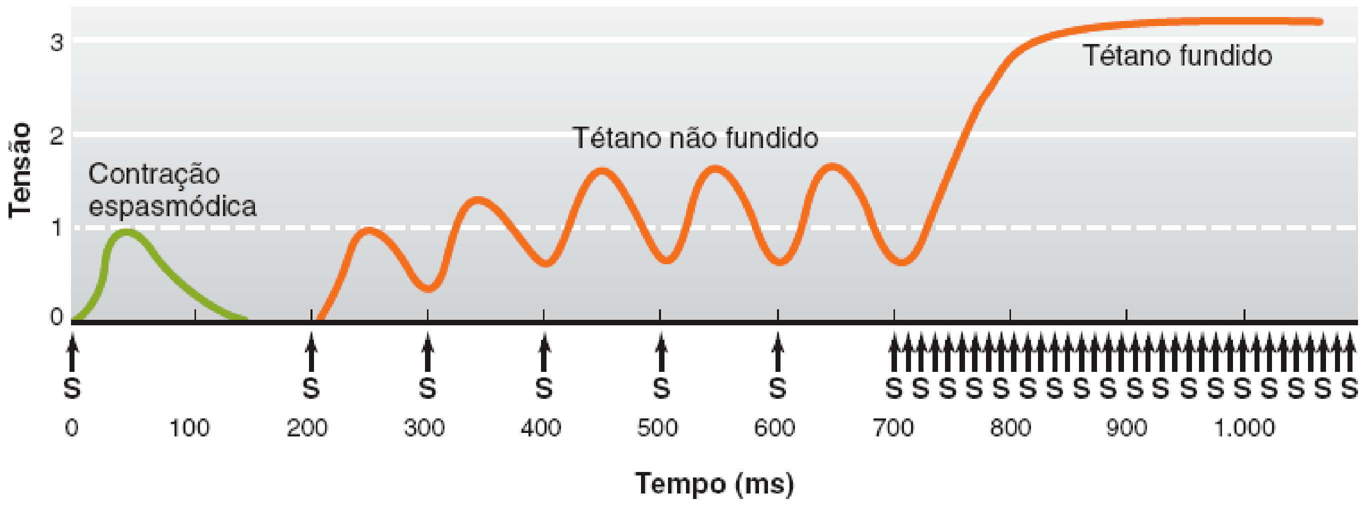


Figura 9.20 Contrações isométricas produzidas por múltiplos estímulos (S), com 10 estímulos por segundo (tétano não fundido) e 100 estímulos por segundo (tétano fundido), em comparação com uma única contração espasmódica.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- As contrações tetânicas ocorrem regularmente no músculo esquelético. O músculo cardíaco, que será discutido com mais detalhes posteriormente neste capítulo e no Capítulo 12, compartilha muitas semelhanças com o músculo esquelético. Na sua opinião, o músculo cardíaco também seria capaz de ter contrações tetânicas como aquela ilustrada nessa figura? Por que sim ou por que não? (Considere que o coração precisa ser preenchido com sangue depois de cada batimento cardíaco.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

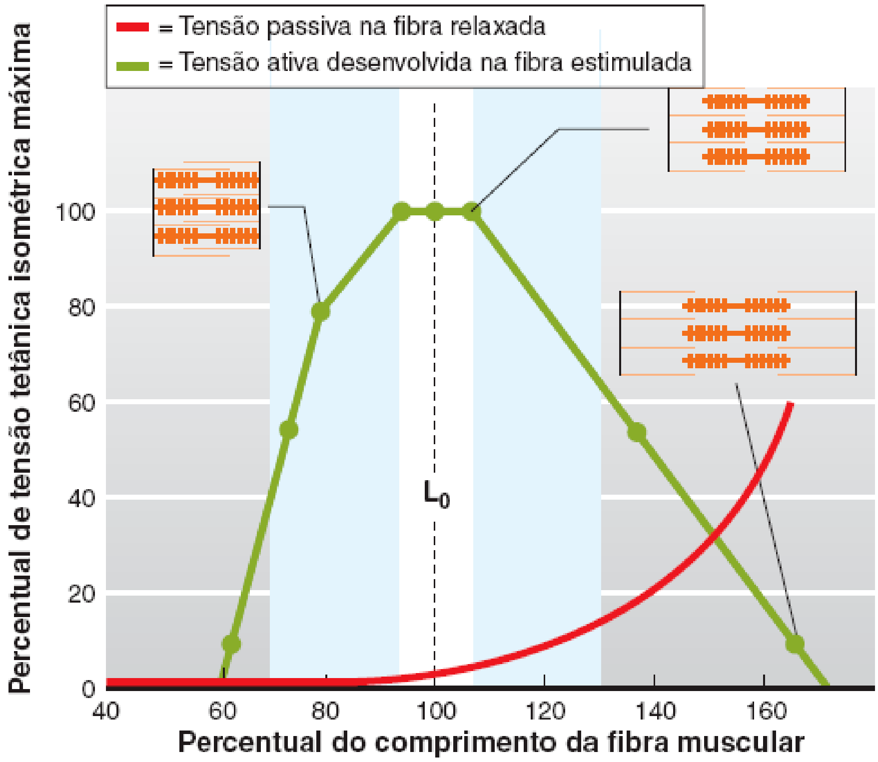


Figura 9.21 Variação na tensão da fibra muscular em diferentes comprimentos. A curva vermelha mostra a tensão passiva (elástica) quando as pontes cruzadas estão inativas. A curva verde mostra a tensão isométrica resultante da atividade das pontes cruzadas durante um estímulo tetânico fundido aplicado no comprimento indicado. A faixa azul representa a faixa aproximada de mudanças de comprimento que normalmente podem ocorrer no corpo. Os detalhes em cor laranja representam os sarcômeros.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se essa fibra muscular for estirada até 150% do comprimento muscular e, em seguida, estimulada tetanicamente, qual será a força *total* medida (como percentual da tensão isométrica máxima)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quando o comprimento de uma fibra muscular é 60% do L_0 ou mais curta, a fibra não desenvolve nenhuma tensão quando estimulada. À medida que o comprimento aumenta a partir desse ponto, a tensão isométrica em cada comprimento aumenta até um valor máximo em L_0. Qualquer alongamento adicional leva a uma *diminuição* da tensão. Em comprimentos de 175% do L_0 ou maiores, a fibra não desenvolve nenhuma tensão ativa quando estimulada (embora a tensão elástica passiva seja bastante alta quando alongada até esse ponto).

Quando as fibras musculares esqueléticas estão, em sua maioria, relaxadas, as propriedades elásticas passivas mantêm o seu comprimento próximo a L_0 e, portanto, próximo ao comprimento ótimo para a geração de força. O comprimento de uma fibra relaxada pode ser alterado pela carga sobre o músculo ou pela contração de outros músculos que alongam as fibras relaxadas, porém a extensão com que o comprimento relaxado irá mudar é limitada pelas inserções do músculo aos ossos. Raramente excede uma mudança de 30% em relação ao L_0 e, com frequência, é muito menor. Nessa faixa de comprimento, a capacidade de desenvolver tensão nunca diminui abaixo de cerca da metade da tensão que pode ser desenvolvida em L_0 (ver a região em cor azul na Figura 9.21).

Podemos explicar parcialmente a relação entre o comprimento de uma fibra e a capacidade dessa fibra de desenvolver tensão ativa durante a contração, em termos do mecanismo de deslizamento dos filamentos. O estiramento de uma fibra muscular relaxada traciona os filamentos finos em relação aos filamentos espessos, modificando a quantidade de sobreposição entre eles. O estiramento de uma fibra até 175% do L_0 traciona os filamentos, separando-os até o ponto onde não haja mais nenhuma sobreposição. Nesse ponto, não pode haver nenhuma ligação das pontes cruzadas à actina, nem desenvolvimento de tensão. À medida que a fibra se encurta para L_0, ocorre sobreposição de mais e mais filamentos, e a tensão desenvolvida com a estimulação aumenta de modo proporcional ao aumento do número de pontes cruzadas na região de sobreposição. A sobreposição dos filamentos é ideal em L_0, possibilitando a ligação do número máximo de pontes cruzadas aos filamentos finos, com consequente produção de tensão máxima.

O declínio da tensão em comprimentos inferiores a L_0 resulta de diversos fatores. Por exemplo, (1) o conjunto de filamentos finos sobrepostos a partir das extremidades opostas do sarcômero pode interferir na capacidade das pontes cruzadas de se ligarem e de exercerem força; e (2) em comprimentos muito curtos, as linhas Z colidem com as extremidades dos filamentos espessos relativamente rígidos, criando uma resistência interna ao encurtamento do sarcômero.

9.4 Metabolismo energético do músculo esquelético

Como vimos anteriormente, o ATP desempenha quatro funções relacionadas com a contração e o relaxamento das fibras musculares (ver Quadro 9.1). Em nenhum outro tipo de célula, a velocidade de degradação do ATP aumenta tanto de um momento para outro quanto em uma fibra muscular esquelética, quando esta passa do estado de repouso para um estado de atividade contrátil. A velocidade de degradação do ATP pode variar de 20 a várias centenas de vezes, dependendo do tipo de fibra muscular. O pequeno suprimento de ATP pré-formado que existe no início da atividade contrátil sustentaria apenas algumas contrações espasmódicas. Se uma fibra tiver que sustentar a atividade contrátil, o metabolismo precisa produzir moléculas de ATP tão rapidamente quanto são degradadas durante o processo de contração. O mecanismo pelo qual os músculos mantêm as concentrações de ATP, apesar de grandes variações na intensidade e momento de atividade, fornece um exemplo clássico do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos necessitam da transferência e do equilíbrio de materiais e energia.

Existem três maneiras pelas quais uma fibra muscular pode formar ATP (**Figura 9.22**): (1) fosforilação do ADP pelo **fosfato de creatina** (uma pequena molécula produzida a partir de três aminoácidos e capaz de atuar como doador de fosfato), (2) fosforilação oxidativa do ADP nas mitocôndrias, e (3) fosforilação do ADP pela via glicolítica no citosol.

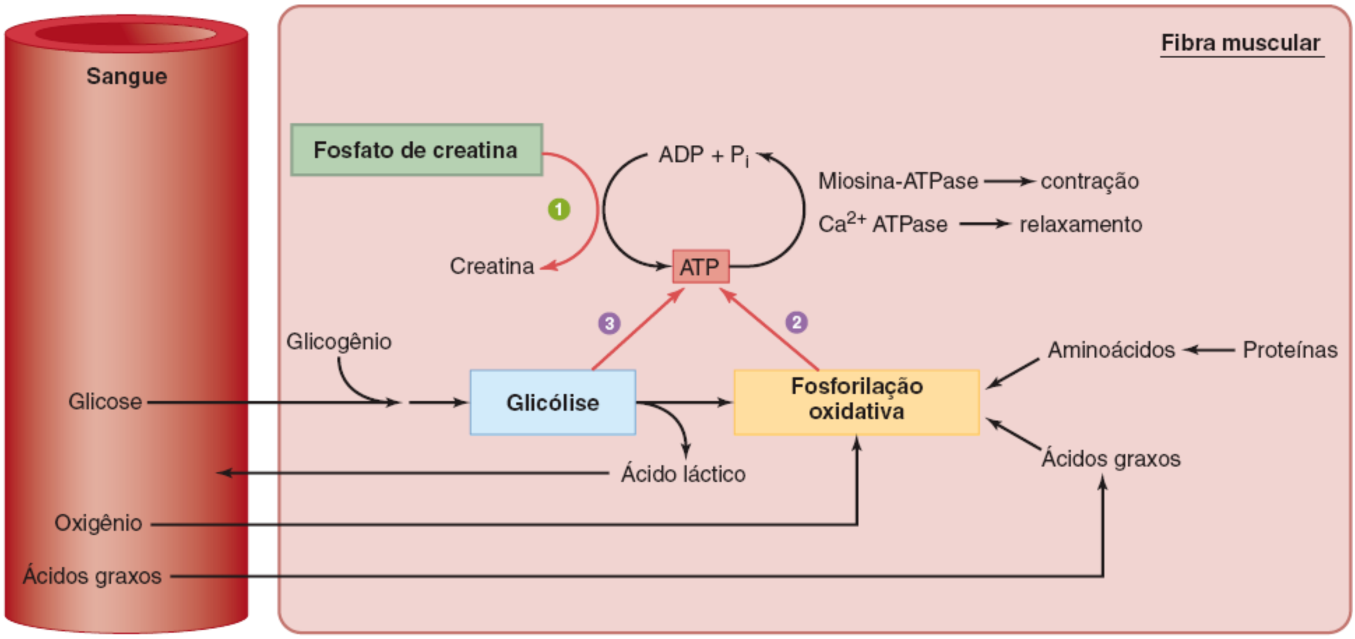


Figura 9.22 As três fontes de produção de ATP durante a contração muscular: (1) fosfato de creatina, (2) fosforilação oxidativa e (3) glicólise.

Fosfato de creatina

A fosforilação do ADP pelo fosfato de creatina (CP) fornece uma maneira muito rápida de produzir ATP no início da atividade contrátil. Quando a ligação química entre a creatina (C) e o fosfato é rompida, a quantidade de energia liberada é aproximadamente a mesma do que aquela liberada quando a ligação de fosfato terminal no ATP é rompida. Essa energia, juntamente com o grupo fosfato, pode ser transferida para o ADP para formar ATP em uma reação reversível, catalisada pela enzima creatinoquinase:

$$\text{CP} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{creatinoquinase}} \text{C} + \text{ATP}$$

Durante períodos de repouso, as fibras musculares acumulam uma concentração de fosfato de creatina que é aproximadamente cinco vezes a do ATP. No início da contração, quando a concentração de ATP começa a diminuir e a do ADP começa a aumentar, devido à taxa aumentada de degradação do ATP pela miosina, a lei da ação das massas favorece a formação de ATP a partir do fosfato de creatina. Essa transferência de energia é tão rápida que a concentração de ATP em uma fibra muscular muda muito pouco no início da contração, enquanto a concentração de fosfato de creatina diminui rapidamente.

Embora a formação de ATP a partir do fosfato de creatina seja muito rápida, exigindo apenas uma única reação enzimática, a quantidade de ATP que pode ser formada por esse processo é limitada pela concentração inicial de fosfato de creatina na célula. Entretanto, se houver necessidade de continuar a atividade contrátil por mais de alguns segundos, o músculo precisa ser capaz de formar ATP a partir das outras duas fontes citadas anteriormente. O uso de fosfato de creatina no início da atividade contrátil fornece os poucos segundos necessários para que as vias multienzimáticas mais lentas da fosforilação oxidativa e da glicólise aumentem as suas taxas de formação de ATP para níveis que acompanhem as taxas de degradação do ATP.

Fosforilação oxidativa

Com níveis moderados de atividade muscular, a maior parte do ATP utilizado para a contração muscular é formada por fosforilação oxidativa (consultar novamente a Figura 3.45). Durante os primeiros 5 a 10 min de exercício moderado, a degradação do glicogênio muscular em glicose fornece o principal combustível que contribui para a fosforilação oxidativa. Nos próximos 30 min ou mais, os combustíveis transportados pelo sangue tornam-se predominantes, e a glicose e os ácidos graxos do sangue contribuem de modo aproximadamente igual. Depois desse período, os ácidos graxos tornam-se progressivamente mais importantes, e a utilização da glicose pelo músculo diminui.

Glicólise

Se a intensidade do exercício ultrapassar cerca de 70% da velocidade máxima de degradação do ATP, a glicólise passa a contribuir com uma fração cada vez mais significativa do ATP total gerado pelo músculo. A via glicolítica, apesar de produzir apenas pequenas quantidades de ATP a partir de cada molécula de glicose metabolizada, pode produzir ATP com bastante rapidez quando estão disponíveis enzimas e substratos em quantidades suficientes, e pode fazê-lo na ausência de oxigênio (condições anaeróbicas). A glicose usada para a glicólise pode ser obtida de duas fontes: (1) o sangue ou (2) as reservas de glicogênio dentro das fibras musculares em contração. À medida que aumenta a intensidade da atividade muscular, ocorre formação de maior fração da produção total de ATP pela glicólise. Isso está associado a um aumento correspondente na produção de ácido láctico (ver Figura 3.41).

No final da atividade muscular, as concentrações de fosfato de creatina e de glicogênio no músculo estão diminuídas. Para que uma fibra muscular retorne a seu estado original, é necessária a reposição desses compostos de armazenamento de energia. Ambos os processos necessitam de energia, de modo que um músculo continua consumindo quantidades aumentadas de oxigênio por algum tempo após ter cessado a contração. Além disso, é necessária uma quantidade adicional de oxigênio para metabolizar o lactato acumulado e fazer com que as concentrações de oxigênio no líquido intersticial retornem aos valores anteriores ao exercício. Esses processos são evidenciados pelo fato de que você continua respirando profunda e rapidamente por um período imediatamente após um exercício intenso. Esse consumo aumentado de oxigênio depois do exercício restitui o **débito de oxigênio** – isto é, a produção aumentada de ATP pela fosforilação oxidativa após o exercício é usada para restaurar as reservas de energia na forma de fosfato de creatina e glicogênio.

Fadiga muscular

Quando uma fibra muscular esquelética é repetidamente estimulada, a tensão desenvolvida pela fibra acaba diminuindo, apesar de o estímulo continuar (**Figura 9.23**). Esse declínio na tensão muscular em consequência de atividade contrátil prévia é conhecido como **fadiga muscular.** Outras características da fadiga muscular incluem diminuição da velocidade de encurtamento e menor velocidade de relaxamento. O início da fadiga e a sua velocidade de desenvolvimento dependem do tipo de fibra muscular esquelética que está ativa, da intensidade e duração da atividade contrátil e do grau de condicionamento físico do indivíduo.

Quando se deixa um músculo em repouso após o início da fadiga, ele pode recuperar sua capacidade de contração com um novo estímulo. Entretanto, se o intervalo de repouso for muito curto, o início da fadiga irá ocorrer mais cedo com ativações subsequentes (ver Figura 9.23). A velocidade de recuperação também depende da duração e da intensidade da atividade prévia. Algumas fibras musculares sofrem rapidamente fadiga se forem estimuladas de modo contínuo; entretanto, elas também se recuperam rapidamente depois de apenas alguns segundos de repouso. Esse tipo de fadiga acompanha o exercício de alta intensidade e curta duração, como o levantamento de peso e a sustentação contínua de um peso muito pesado pelo maior tempo possível. Durante esse tipo de atividade, o fluxo sanguíneo através dos músculos pode cessar, devido à compressão dos vasos sanguíneos. Em contrapartida, a fadiga desenvolve-se mais lentamente com o exercício de baixa intensidade e longa duração, como corrida de longa distância, que inclui períodos cíclicos de contração e relaxamento. A recuperação da fadiga depois dessas atividades repetitivas pode levar vários minutos a horas. Depois de um exercício de duração extrema, como a corrida em uma maratona, podem ser necessários vários dias ou semanas para obter uma recuperação completa dos músculos, provavelmente devido à uma combinação de fadiga e lesão muscular.

As causas da fadiga muscular aguda após vários tipos de contrações em diferentes tipos de células musculares têm sido objeto de muita pesquisa, porém a nossa compreensão ainda é incompleta. As alterações metabólicas que ocorrem nas células musculares ativas incluem diminuição na concentração de ATP e aumento nas concentrações de ADP, P_i, Mg^{2+}, H^+ (a partir do ácido láctico) e radicais livres de oxigênio (ver Capítulo 2). Individualmente e em combinações, essas alterações metabólicas demonstraram:

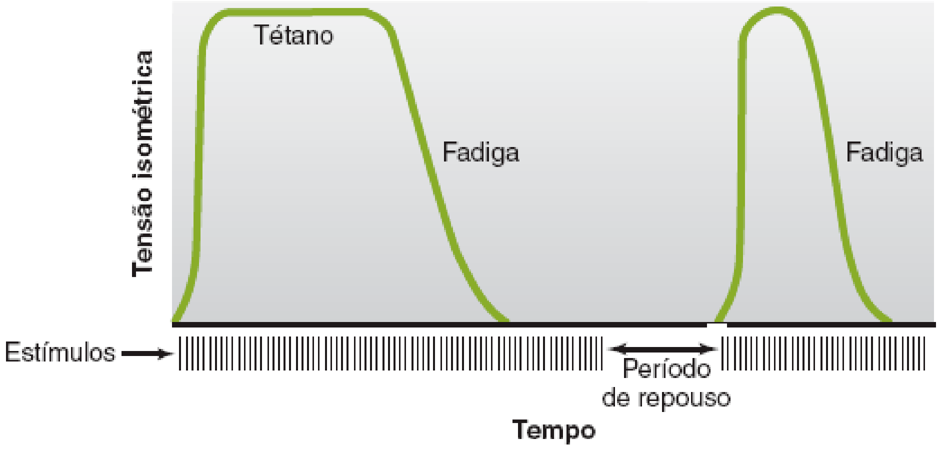


Figura 9.23 Fadiga muscular durante um tétano isométrico sustentado e recuperação depois de um período de repouso.

- Diminuir a velocidade de liberação, recaptação e armazenamento do Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático
- Diminuir a sensibilidade das proteínas dos filamentos finos à ativação pelo Ca^{2+}
- Inibir diretamente a ligação e o movimento de força das pontes cruzadas de miosina.

Foi demonstrada a importância de cada um desses mecanismos em condições experimentais particulares, porém suas contribuições relativas exatas para a fadiga aguda no músculo humano intacto ainda não foram estabelecidas.

Vários processos diferentes foram implicados na fadiga persistente que acompanha o exercício de baixa intensidade e longa duração. Os efeitos agudos anteriormente citados também podem desempenhar um papel de menor importância nesse tipo de exercício; todavia, acredita-se que pelo menos dois outros mecanismos sejam mais importantes. Um deles envolve alterações na regulação dos canais receptores de rianodina através dos quais o Ca^{2+} sai do retículo sarcoplasmático. Durante o exercício prolongado, esses canais tornam-se permeáveis ao Ca^{2+}, e a elevação persistente da concentração citosólica de Ca^{2+} ativa proteases que degradam as proteínas contráteis. O resultado consiste em dor e fraqueza musculares, que duram até que a síntese de novas proteínas possa substituir as que foram danificadas. Parece que a depleção de substratos energéticos também pode contribuir para a fadiga que ocorre durante o exercício de longa duração. A depleção de ATP não parece constituir uma causa direta desse tipo de fadiga, porém a diminuição do glicogênio muscular, que supre grande parte da energia necessária para a contração, correlaciona-se estreitamente com o início da fadiga. Além disso, foi demonstrado que a presença de baixos níveis de glicemia (hipoglicemia) e a desidratação aumentam a fadiga. Por conseguinte, pode ser necessário um certo nível de metabolismo dos carboidratos para evitar a fadiga durante o exercício de baixa intensidade, porém o mecanismo dessa necessidade não é conhecido.

Outro tipo de fadiga bastante diferente da fadiga muscular ocorre quando as regiões apropriadas do córtex cerebral são incapazes de enviar sinais excitatórios aos neurônios motores. Essa fadiga é denominada **fadiga do comando central** e pode fazer com que uma pessoa interrompa o exercício, embora os músculos não estejam fatigados. O desempenho de um atleta depende não apenas do estado físico dos músculos apropriados, mas também da capacidade mental de iniciar comandos centrais aos músculos durante um período de sensações cada vez mais aflitivas. De modo intrigante, experimentos recentes revelaram a existência de uma conexão entre o estado energético e os mecanismos de comando central. Indivíduos que enxáguam a boca com soluções de carboidratos são capazes de exercitar-se por um tempo significativamente maior antes da exaustão do que aqueles que enxáguam a boca apenas com água. Isso pode representar um mecanismo de anteroalimentação, em que a fadiga de comando central é inibida quando sensores de carboidratos na boca notificam os centros cerebrais envolvidos na motivação de que mais energia está a caminho.

9.5 Tipos de fibras musculares esqueléticas

Nem todas as fibras musculares esqueléticas possuem as mesmas características mecânicas e metabólicas. Os diferentes tipos de fibras podem ser classificados com base (1) nas suas velocidades máximas de encurtamento – fibras rápidas ou lentas – e (2) na principal via que utilizam para formar o ATP – oxidativa ou glicolítica.

As fibras rápidas e as fibras lentas contêm formas de miosina que diferem nas velocidades máximas com que utilizam o ATP. Isso, por sua vez, determina a velocidade máxima do ciclo das pontes cruzadas e, portanto, a velocidade máxima de encurtamento. As fibras lentas (também designadas como fibras tipo I) contêm miosina com baixa atividade de ATPase. As fibras rápidas (ou fibras tipo II) contêm miosina com maior atividade de ATPase. Vários subtipos de miosina rápida podem ser distinguidos com base em pequenas variações na sua estrutura. Embora a velocidade do ciclo das pontes cruzadas seja aproximadamente quatro vezes maior nas fibras rápidas do que nas fibras lentas, a força produzida por ambos os tipos de pontes cruzadas é aproximadamente a mesma.

A segunda maneira de classificar as fibras musculares esqueléticas baseia-se no tipo de mecanismo enzimático disponível para a síntese de ATP. Algumas fibras contêm numerosas mitocôndrias e, portanto, possuem alta capacidade de fosforilação

oxidativa. Essas fibras são classificadas como **fibras oxidativas.** A maior parte do ATP produzido por essas fibras depende do fluxo sanguíneo para o suprimento de oxigênio e moléculas de energia ao músculo. Por conseguinte, não é surpreendente que essas fibras sejam circundadas por numerosos vasos sanguíneos de pequeno calibre. Além disso, contêm grandes quantidades de uma proteína de ligação do oxigênio, conhecida como **mioglobina,** que aumenta a velocidade de difusão do oxigênio para dentro da fibra e que proporciona uma pequena reserva de oxigênio. As grandes quantidades de mioglobina presentes nas fibras oxidativas conferem a essas fibras uma coloração vermelho-escura; por conseguinte, as fibras oxidativas são frequentemente designadas como **fibras musculares vermelhas**. A mioglobina compartilha alguma semelhança com a hemoglobina na sua estrutura e função (ver Figura 2.19 e consultar a Figura 13.25 adiante).

Por outro lado, as **fibras glicolíticas** possuem poucas mitocôndrias, mas têm uma alta concentração de enzimas glicolíticas e uma grande reserva de glicogênio. Essas fibras, de acordo com o seu uso limitado de oxigênio, são circundadas por um número relativamente pequeno de vasos sanguíneos e contêm pouca mioglobina. A falta de mioglobina é responsável pela cor pálida das fibras glicolíticas e a sua designação como **fibras musculares brancas.**

Com base nessas duas características, podem-se distinguir três tipos principais de fibras musculares esqueléticas (**Figura 9.24**):

- As **fibras oxidativas lentas** (tipo 1) combinam uma baixa atividade de miosina-ATPase com alta capacidade oxidativa
- As **fibras oxidativo-glicolíticas rápidas** (tipo IIa) combinam uma alta atividade de miosina-ATPase com alta capacidade oxidativa e capacidade glicolítica intermediária
- As **fibras glicolíticas rápidas** (tipo IIb) combinam uma alta atividade de miosina-ATPase com alta capacidade glicolítica.

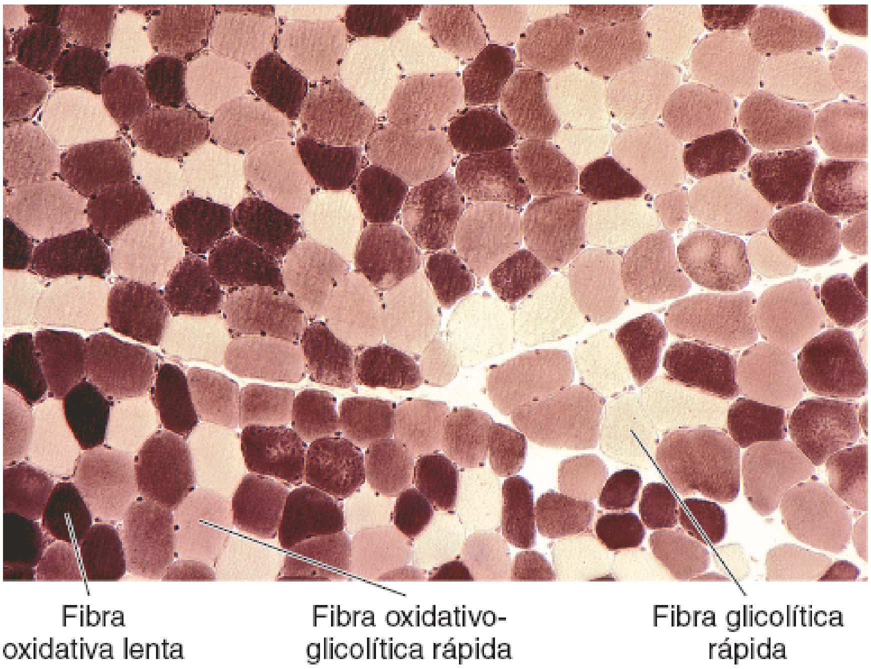


Figura 9.24 Tipos de fibras musculares no músculo humano normal, preparado com coloração para ATPase. As fibras mais escuras são fibras oxidativas lentas; as fibras de cor mais clara são fibras oxidativo-glicolíticas rápidas e glicolíticas rápidas. Observe que a quarta possibilidade teórica – fibras glicolíticas lentas – não é encontrada.

Além dessas diferenças bioquímicas, existem também diferenças quanto ao tamanho. Em geral, as fibras glicolíticas possuem diâmetros maiores do que as fibras oxidativas. Esse fato tem importância para o desenvolvimento de tensão. O número de filamentos espessos e finos por unidade de área transversal é aproximadamente o mesmo em todos os tipos de fibras musculares esqueléticas. Por conseguinte, quanto maior o diâmetro de uma fibra muscular, maior o número total de filamentos espessos e finos que atuam em paralelo para produzir força, e maior a tensão máxima passível de ser desenvolvida. Em consequência, a fibra glicolítica média, com o seu diâmetro maior, desenvolve mais tensão quando se contrai do que uma fibra oxidativa média.

Esses três tipos de fibras também diferem na sua capacidade de resistir à fadiga. As fibras glicolíticas rápidas sofrem fadiga rapidamente, enquanto as fibras oxidativas lentas são muito resistentes à fadiga, o que lhes permite manter uma atividade contrátil por longos períodos, com pouca perda de tensão. As fibras oxidativo-glicolíticas rápidas possuem uma capacidade intermediária de resistir à fadiga (**Figura 9.25**).

O **Quadro 9.3** fornece um resumo das características dos três tipos de fibras musculares esqueléticas.

9.6 Contração do músculo inteiro

Conforme descrito anteriormente, os músculos como um todo são constituídos de numerosas fibras musculares organizadas em unidades motoras. Todas as fibras musculares em uma única unidade motora são do mesmo tipo. Por conseguinte, você pode

aplicar a designação de fibra à unidade motora e referir-se a unidades motoras oxidativas lentas, unidades motoras oxidativo-glicolíticas rápidas e unidades motoras glicolíticas rápidas.

Os músculos esqueléticos são compostos, em sua maioria, dos três tipos de unidades motoras intercaladas entre si (**Figura 9.26**). Não existe nenhum músculo que tenha apenas um único tipo de fibra. Dependendo das proporções dos tipos de fibras presentes, os músculos podem diferir consideravelmente na sua velocidade máxima de contração, força e fatigabilidade. Por exemplo, os músculos da região dorsal, que devem ser capazes de manter a sua atividade por longos períodos de tempo sem fadiga enquanto sustentam a postura ortostática, contêm grandes números de fibras oxidativas lentas. Por outro lado, os músculos dos braços, que são solicitados a produzir grandes quantidades de tensão por um curto período, como quando um boxeador dá um soco, apresentam maior proporção de fibras glicolíticas rápidas. Os músculos da perna usados para correr rapidamente em distâncias intermediárias tipicamente possuem uma alta proporção de fibras oxidativo-glicolíticas rápidas. Entretanto, observa-se uma variação significativa entre os indivíduos. Por exemplo, os corredores de elite de distância apresentam, em média, mais de 75% das fibras de contração lenta no músculo gastrocnêmio da perna, enquanto os corredores de elite de velocidade apresentam 75% das fibras de contração rápida no mesmo músculo.

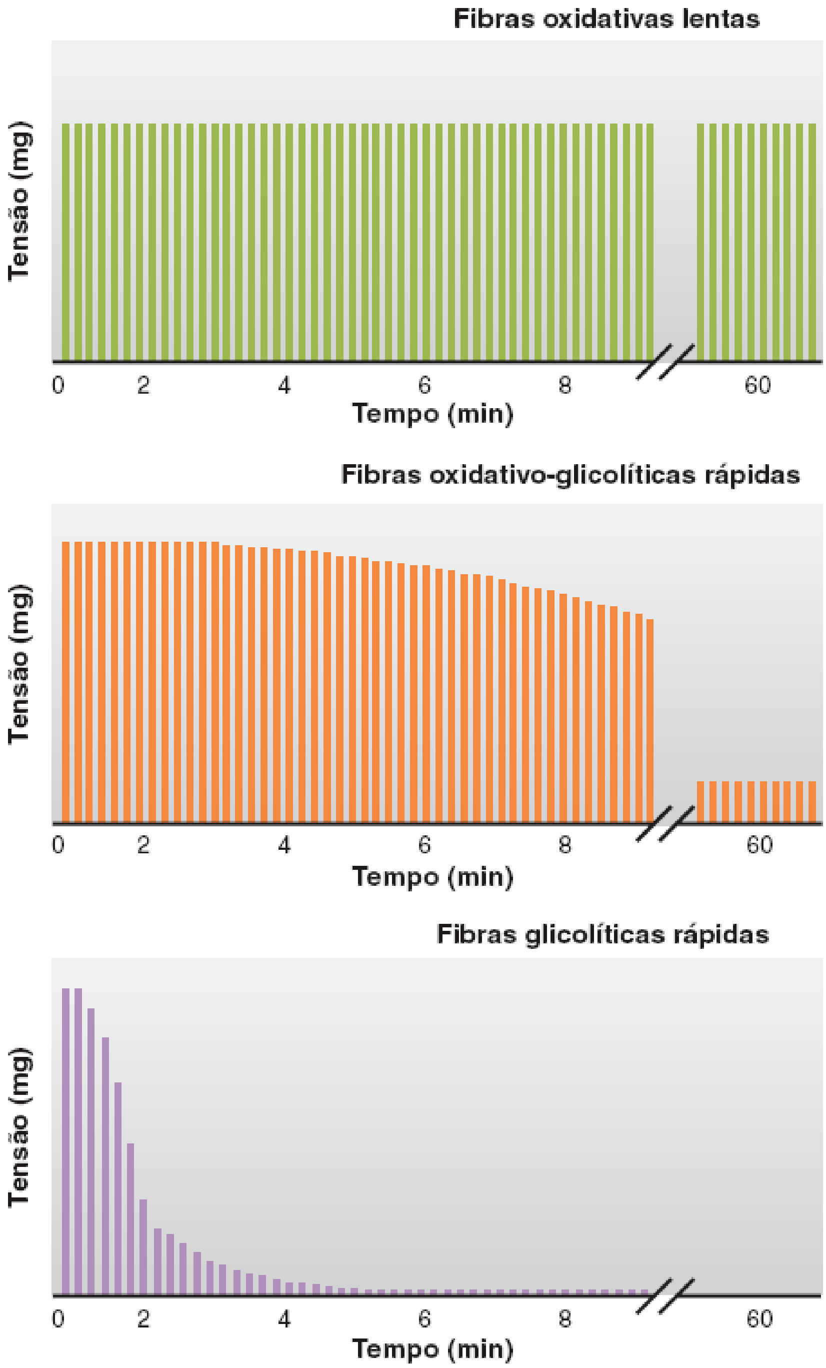


Figura 9.25 A velocidade de desenvolvimento de fadiga nos três tipos de fibras. Cada linha vertical representa a resposta contrátil a um breve estímulo tetânico e relaxamento. As respostas contráteis que ocorrem entre cerca de 9 e 60 min não são mostradas na figura.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que é lógico não haver nenhuma fibra muscular classificada como fibra glicolítica lenta?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

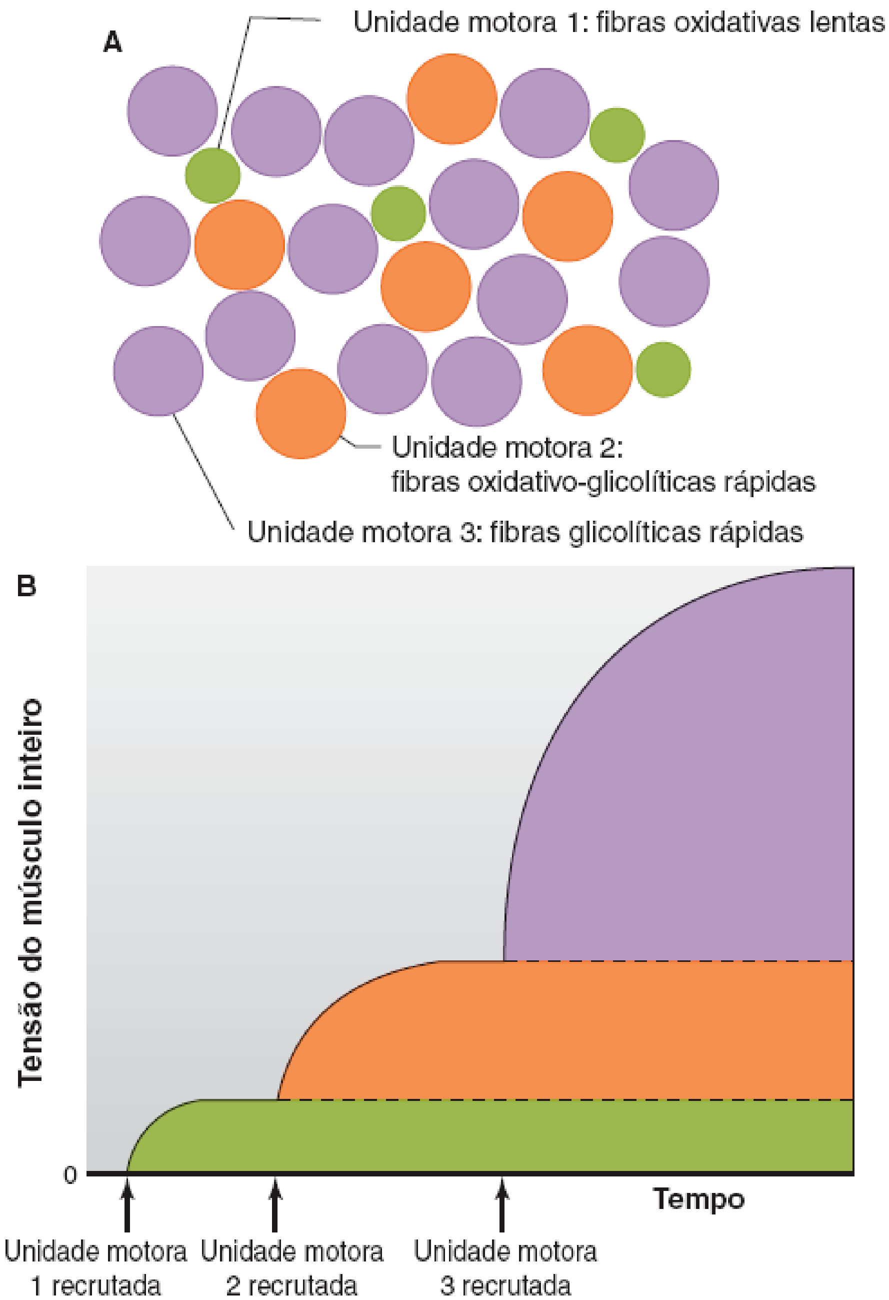


Figura 9.26 A. Diagrama de um corte transversal feito através de um músculo composto de três tipos de unidades motoras. **B.** Tensão muscular tetânica resultante do recrutamento sucessivo dos três tipos de unidades motoras. Observe que a unidade motora 3, que é composta de fibras glicolíticas rápidas, produz o maior aumento da tensão, visto que é composta por fibras de grande diâmetro, com maior número de fibras por unidade motora.

Quadro 9.3 **Características dos três tipos de fibras musculares esqueléticas.**

	Fibras oxidativas lentas (Tipo 1)	Fibras oxidativo-glicolíticas rápidas (Tipo IIa)	Fibras glicolíticas rápidas (Tipo IIb)*
Principal fonte de produção de ATP	Fosforilação oxidativa	Fosforilação oxidativa	Glicólise
Mitocôndrias	Muitas	Muitas	Poucas
Capilares	Muitos	Muitos	Poucos
Conteúdo de mioglobina	Alto (músculo vermelho)	Alto (músculo vermelho)	Baixa (músculo branco)
Atividade enzimática glicolítica	Baixa	Intermediária	Alta
Conteúdo de glicogênio	Baixo	Intermediário	Alto

Velocidade de fadiga	Lenta	Intermediária	Rápida
Atividade da miosina-ATPase	Baixa	Alta	Alta
Velocidade de contração	Lenta	Rápida	Rápida
Diâmetro da fibra	Pequeno	Grande	Grande
Tamanho da unidade motora	Pequeno	Intermediário	Grande
Tamanho do neurônio motor que inerva a fibra	Pequeno	Intermediário	Grande

As fibras do tipo IIb são algumas vezes designadas como tipo IIx na literatura sobre fisiologia muscular humana.

A seguir, usaremos as características das fibras isoladas para descrever a contração do músculo inteiro e seu controle.

Controle da tensão muscular

A tensão total que um músculo pode desenvolver depende de dois fatores: (1) o grau de tensão desenvolvido por cada fibra e (2) o número de fibras que sofre contração em determinado momento. Por meio do controle desses dois fatores, o sistema nervoso controla a tensão do músculo inteiro, bem como a velocidade de seu encurtamento. As condições que determinam o grau de tensão desenvolvido em uma única fibra já foram discutidas e estão resumidas no **Quadro 9.4**.

O número de fibras que sofrem contração em qualquer momento depende (1) do número de fibras em cada unidade motora (tamanho da unidade motora) e (2) do número de unidades motoras ativas.

O tamanho da unidade motora varia de modo considerável de um músculo para outro. Os músculos das mãos e dos olhos, que produzem movimentos muito delicados, contêm unidades motoras pequenas. Por exemplo, um neurônio motor inerva apenas cerca de 13 fibras em um músculo ocular. Em contrapartida, nos músculos das pernas, que são controlados de modo mais grosseiro, cada unidade motora é grande e contém centenas e, em alguns casos, vários milhares de fibras. Quando um músculo é composto de pequenas unidades motoras, a tensão total produzida pelo músculo pode ser aumentada em pequenas etapas por meio da ativação de unidades motoras adicionais. Se as unidades motoras forem grandes, ocorrerão grandes aumentos na tensão, à medida que cada unidade motora adicional for ativada. Por conseguinte, o controle mais fino da tensão muscular é possível nos músculos com unidades motoras pequenas.

A força produzida por uma única fibra, conforme discutido anteriormente, depende, em parte, de seu diâmetro – quanto maior o diâmetro, maior a força. Observamos também que as fibras glicolíticas rápidas são as que possuem os maiores diâmetros. Por conseguinte, uma unidade motora composta de 100 fibras glicolíticas rápidas produz mais força do que uma unidade motora constituída de 100 fibras oxidativas lentas. Além disso, as unidades motoras glicolíticas rápidas tendem a apresentar mais fibras musculares. Por ambas as razões, a atividade de uma unidade motora glicolítica rápida irá produzir mais força do que a ativação de uma unidade motora oxidativa lenta.

Quadro 9.4	Fatores que determinam a tensão muscular.
I.	Tensão desenvolvida por cada fibra
	A. Frequência dos potenciais de ação (relação frequência-tensão)
	B. Comprimento da fibra (relação comprimento-tensão)
	C. Diâmetro da fibra
	D. Fadiga
II.	Número de fibras ativas
	A. Número de fibras por unidade motora
	B. Número de unidades motoras ativas

O processo de aumentar o número de unidades motoras que são ativas em um músculo, em qualquer momento específico, é denominado **recrutamento.** É obtido pela ativação de impulsos simpáticos excitatórios para um maior número de neurônios motores. Quanto maior o número de neurônios motores ativos, maior o número de unidades motoras recrutadas e maior a tensão muscular.

O tamanho dos neurônios motores é importante no recrutamento das unidades motoras. O tamanho de um neurônio motor refere-se ao diâmetro do corpo celular do neurônio, que habitualmente está correlacionado com o diâmetro de seu axônio. Tendo

em vista o mesmo número de íons sódio que entram em uma célula em uma única sinapse excitatória de um neurônio motor grande e de outro pequeno, o neurônio pequeno irá sofrer maior despolarização, visto que esses íons estarão distribuídos por menor área de superfície da membrana. Por conseguinte, dado o mesmo nível de impulsos simpáticos, os neurônios menores serão recrutados em primeiro lugar – isto é, serão os primeiros a começar a gerar potenciais de ação. Os neurônios maiores serão recrutados apenas quando o nível de impulso simpático aumentar. Como os neurônios motores menores inervam as unidades motoras oxidativas lentas (ver Quadro 9.3), essas unidades motoras são recrutadas em primeiro lugar, seguidas pelas unidades motoras oxidativo-glicolíticas rápidas e, por fim, durante contrações muito fortes, pelas unidades motoras glicolíticas rápidas (ver Figura 9.26).

Por conseguinte, durante contrações de força moderada, como as que ocorrem na maioria dos tipos de exercícios de resistência prolongada, ocorre recrutamento de um número relativamente pequeno de unidades motoras glicolíticas rápidas, e a maior parte da atividade ocorre nas fibras oxidativas mais resistentes à fadiga. As grandes unidades motoras glicolíticas rápidas, que sofrem rápida fadiga, começam a ser recrutadas quando a intensidade da contração ultrapassa cerca de 40% da tensão máxima que pode ser produzida pelo músculo.

Em resumo, o controle neural da tensão do músculo inteiro envolve: (1) a frequência dos potenciais de ação em cada unidade motora (para variar a tensão gerada pelas fibras naquela unidade) e (2) o recrutamento de unidades motoras (para variar o número de fibras ativas). A maior parte da atividade dos neurônios motores ocorre em rajadas de potenciais de ação, que produzem contrações tetânicas de unidades motoras individuais em vez de contrações espasmódicas isoladas. Lembre-se de que a tensão de uma única fibra aumenta apenas três a cinco vezes quando passa de uma contração espasmódica para uma contração tetânica máxima (ver Figura 9.20). Por conseguinte, a variação da frequência dos potenciais de ação nos neurônios que suprem a unidade motora fornece uma maneira de realizar ajustes de apenas três a cinco vezes na tensão das unidades motoras recrutadas. A força exercida por um músculo inteiro pode variar dentro de uma faixa muito mais ampla do que esta, desde movimentos muito delicados até contrações extremamente poderosas, por meio do recrutamento de unidades motoras. Dessa maneira, o recrutamento fornece o principal mecanismo para variar a tensão de um músculo como um todo. O recrutamento é controlado pelos comandos centrais dos centros motores no encéfalo para os vários neurônios motores, conforme descrito no Capítulo 10.

Controle da velocidade de encurtamento

Conforme assinalado anteriormente, a velocidade de encurtamento de uma única fibra muscular é determinada (1) pela carga sobre a fibra e (2) pelo fato de a fibra ser uma fibra rápida ou lenta. Traduzidas para o músculo inteiro, essas características tornam-se (1) a carga sobre o músculo inteiro e (2) os tipos de unidades motoras presentes no músculo. Entretanto, para o músculo inteiro, o recrutamento torna-se o terceiro fator mais importante, aquele que explica como a velocidade de encurtamento pode variar desde muito rápida até muito lenta, mesmo quando a carga sobre o músculo permanece constante. A título de ilustração, considere um músculo constituído de apenas duas unidades motoras do mesmo tamanho e do mesmo tipo de fibra. Uma unidade motora, por si só, irá levantar uma carga de 4 g mais lentamente do que uma carga de 2 g, visto que a velocidade de encurtamento diminui com o aumento da carga. Quando ambas as unidades estão ativas, e uma carga de 4 g é levantada, cada unidade motora sustenta apenas metade da carga, e as suas fibras irão se encurtar como se estivessem levantando uma carga de apenas 2 g. Em outras palavras, o músculo irá levantar uma carga de 4 g em uma velocidade maior quando ambas as unidades estiverem ativas. Por conseguinte, o recrutamento de unidades motoras leva a aumentos tanto na força quanto na velocidade.

Adaptação do músculo ao exercício

A regularidade com que um músculo é usado – bem como a duração e a intensidade de sua atividade – afeta as propriedades do músculo. Se os neurônios que inervam o músculo esquelético forem destruídos, ou se as junções neuromusculares se tornarem não funcionais, as fibras musculares desnervadas terão diâmetros progressivamente menores, e a quantidade de proteínas contráteis que contêm irá diminuir. Essa condição é conhecida como **atrofia por denervação**. O músculo também pode sofrer atrofia com seu suprimento nervoso intacto se não for utilizado por um longo período, como, por exemplo, após imobilização em gesso de um braço ou perna fraturados. Essa condição é conhecida como ***atrofia por desuso***.

Diferentemente da diminuição da massa muscular que resulta da falta de estimulação neural, o aumento da atividade contrátil – em outras palavras, o exercício físico – pode produzir um aumento no tamanho (hipertrofia) das fibras musculares, bem como mudanças na sua capacidade de produção de ATP.

Exercício de baixa intensidade. O exercício físico de intensidade relativamente baixa, porém de longa duração (popularmente denominado "exercício aeróbico"), como corrida de longa distância, produz aumento no número de mitocôndrias nas fibras que são recrutadas nesse tipo de atividade. Além disso, o número de capilares ao redor dessas fibras também aumenta. Todas essas alterações levam a um aumento na capacidade de atividade de resistência *(endurance)*, com um mínimo de fadiga. Como veremos em capítulos posteriores, o exercício de resistência produz alterações não apenas nos músculos esqueléticos, mas também nos sistemas respiratório e circulatório, alterações estas que melhoram o aporte de oxigênio e de moléculas de combustível ao músculo.

Exercício de alta intensidade. Por outro lado, o exercício de alta intensidade e de curta duração (popularmente denominado "treinamento de força"), como o levantamento de peso, afeta principalmente as fibras de contração espasmódica rápidas, que são recrutadas durante as contrações fortes. Essas fibras sofrem aumento no seu diâmetro (hipertrofia), devido à ativação das células satélites e síntese aumentada de filamentos de actina e miosina, que formam mais miofibrilas. Além disso, a atividade glicolítica aumenta em virtude de um aumento na síntese das enzimas glicolíticas. O resultado desse exercício de alta intensidade consiste em aumento da força do músculo e protuberância dos músculos de um levantador de peso condicionado. Esses músculos, apesar de serem muito poderosos, têm pouca capacidade de resistência e sofrem fadiga rapidamente. Convém assinalar que nem todos os ganhos na força com o exercício de resistência são devidos à hipertrofia muscular. Com frequência, foi observado, particularmente nas mulheres, que a força pode quase duplicar com o treinamento, sem hipertrofia muscular mensurável. Os mecanismos mais prováveis consistem em modificações das vias neurais envolvidas no controle motor. Por exemplo, foi aventada a hipótese de que o treinamento regular com pesos produz aumento da sincronização no recrutamento das unidades motoras, capacidade aumentada de recrutar neurônios motores glicolíticos rápidos e redução dos impulsos aferentes inibitórios dos receptores sensoriais tendíneos (descritos no Capítulo 10).

O exercício produz uma mudança limitada nos tipos de enzimas de miosina formadas pelas fibras e, portanto, pouca alteração nas proporções de fibras rápidas e lentas em um músculo. As pesquisas sugerem que até mesmo com um treinamento físico extremo, a mudança na relação entre tipos de miosina lenta e rápida nas fibras musculares é inferior a 10%. Todavia, conforme descrito anteriormente, o exercício modifica efetivamente as taxas de síntese das enzimas metabólicas, levando a alterações na proporção de fibras oxidativas e glicolíticas dentro de um músculo. Com o treinamento de resistência, observam-se diminuição no número de fibras glicolíticas rápidas e aumento no número das fibras oxidativo-glicolíticas rápidas, à medida que aumenta a capacidade oxidativa das fibras.

Tendo em vista que os diferentes tipos de treinamento físico produzem mudanças bastante diferentes na força e na capacidade de resistência de um músculo, um indivíduo que pratica exercício regular para melhorar o desempenho muscular deve escolher um tipo de exercício compatível com o tipo de atividade que deseja realizar. Por exemplo, o levantamento de peso não irá melhorar a resistência de um corredor de longa distância, e o *jogging* não irá produzir o aumento de força que um levantador de peso deseja alcançar. Entretanto, a maioria dos tipos de exercício produz algum efeito tanto na força quanto na resistência. Essas alterações no músculo em resposta a períodos repetidos de exercício ocorrem lentamente, no decorrer de um período de semanas. Se o exercício regular cessar, os músculos lentamente retornam a seu estado não exercitado.

Moléculas reguladoras que medeiam as alterações induzidas pelo exercício no músculo. Os sinais responsáveis por todas essas mudanças no músculo com diferentes tipos de atividade estão apenas começando a ser compreendidos. Estão relacionados com a frequência e a intensidade da atividade contrátil nas fibras musculares e, portanto, com o padrão dos potenciais de ação e tensão produzidos no músculo durante um período extenso de tempo. Embora múltiplos fatores neurais e químicos provavelmente estejam envolvidos, há evidências cumulativas de que o fator de crescimento semelhante à insulina 1 produzido localmente (descrito de modo mais detalhado no Capítulo 11) possa desempenhar uma importante função. Os esteroides (androgênios) anabolizantes também exercem uma influência sobre a força e o crescimento do músculo, o que será discutido no Capítulo 17. Recentemente, uma proteína reguladora, denominada **miostatina**, foi descoberta no sangue. A miostatina é produzida pelas células musculares esqueléticas e liga-se a receptores nessas mesmas células. Parece exercer um efeito de retroalimentação negativa para prevenir a hipertrofia muscular excessiva. Os seres humanos e outros mamíferos com mutações genéticas que levam a deficiências da miostatina ou de seus receptores exibem um crescimento muscular excepcional. Atualmente, os pesquisadores estão procurando meios de bloquear a atividade da miostatina para o tratamento de doenças que causam atrofia muscular, como a distrofia muscular (discutido no final dessa seção).

Efeito do envelhecimento. A força máxima gerada por um músculo diminui em 30 a 40% entre 30 e 80 anos de idade. Essa redução na capacidade de geração de tensão deve-se principalmente a uma diminuição no diâmetro médio das fibras. Parte dessa alteração resulta simplesmente da diminuição da atividade física e pode ser evitada por meio de exercício regular. Entretanto, a capacidade de um músculo de se adaptar ao exercício diminui com a idade. A mesma intensidade e a mesma duração dos exercícios em um indivíduo idoso não irão produzir o mesmo grau de mudança obtida em uma pessoa mais jovem.

Todavia, esse efeito do envelhecimento é apenas parcial; não há dúvida de que, até mesmo no indivíduo idoso, um aumento no exercício pode produzir uma adaptação significativa. O treinamento aeróbico recebeu grande atenção, em virtude de seus efeitos benéficos sobre a função cardiovascular (ver Capítulo 12). Entretanto, o treinamento de força, mesmo em grau moderado, pode evitar parcialmente a perda de tecido muscular que ocorre com o envelhecimento. Além disso, ajuda a manter os ossos e as articulações mais fortes.

Dor muscular induzida pelo exercício. O exercício de longa duração praticado por um indivíduo cujos músculos não têm sido usados na realização desse tipo específico de exercício leva a dores musculares no dia seguinte. Acredita-se que essa dor resulte de uma lesão estrutural das células musculares e de suas membranas, ativando a resposta inflamatória (ver Capítulo 18). Como parte dessa resposta, certas substâncias, como a histamina liberada por células do sistema imune, ativam as terminações dos neurônios de dor no músculo. Com mais frequência, a dor resulta de contrações por alongamento, indicando que o alongamento

de uma fibra muscular por uma força externa produz maior lesão muscular do que o encurtamento ou a contração isométrica. Por conseguinte, a prática de exercício com abaixamento gradual do peso irá produzir maior dor muscular do que uma quantidade equivalente de levantamento de peso. Isso explica um fenômeno bem conhecido dos treinadores de atletismo: as contrações de encurtamento dos músculos das pernas usados para *subir* escadas resultam em dor menos intensa que as contrações por alongamento usadas para *descer*. É interessante assinalar a demonstração de que a maior parte do ganho de força durante o levantamento de peso deve-se à porção excêntrica do movimento. Por conseguinte, parece que os mecanismos subjacentes à dor muscular e à adaptação muscular ao exercício estejam relacionados.

Ação de alavanca dos músculos e dos ossos

Um músculo em contração exerce uma força sobre os ossos por meio de seus tendões de conexão. Quando a força é grande o suficiente, o osso move-se quando o músculo se encurta. Um músculo em contração exerce apenas uma força de tração, de modo que, à medida que o músculo se encurta, os ossos aos quais está inserido são tracionados entre si. A **flexão** refere-se ao *dobramento* de um membro em uma articulação, enquanto a **extensão** refere-se à *retificação* de um membro (**Figura 9.27**). Esses movimentos opostos exigem pelo menos dois músculos, um para produzir a flexão, e o outro para realizar a extensão. Os grupos de músculos que produzem movimentos em sentidos opostos em uma articulação são conhecidos como **antagonistas**. Por exemplo, na Figura 9.27, pode-se constatar que a contração do bíceps produz flexão do braço no cotovelo, enquanto a contração do músculo antagonista, o tríceps, provoca a extensão do braço. Ambos os músculos exercem apenas uma força de tração sobre o antebraço quando se contraem.

São necessários conjuntos de músculos antagonistas não apenas para a flexão-extensão, mas também para os movimentos laterolaterais ou de rotação de um membro. A contração de alguns músculos leva a dois tipos de movimento do membro, dependendo do estado de contração de outros músculos que atuam no mesmo membro. Por exemplo, a contração do músculo gastrocnêmio na panturrilha produz flexão da perna no joelho, como ocorre na marcha (**Figura 9.28**). Entretanto, a contração do músculo gastrocnêmio com a contração simultânea do músculo quadríceps femoral (que produz a extensão da perna) impede que a articulação do joelho se dobre, deixando apenas a articulação do tornozelo capaz de se mover. O pé fica em extensão, e o corpo eleva-se na ponta dos pés.

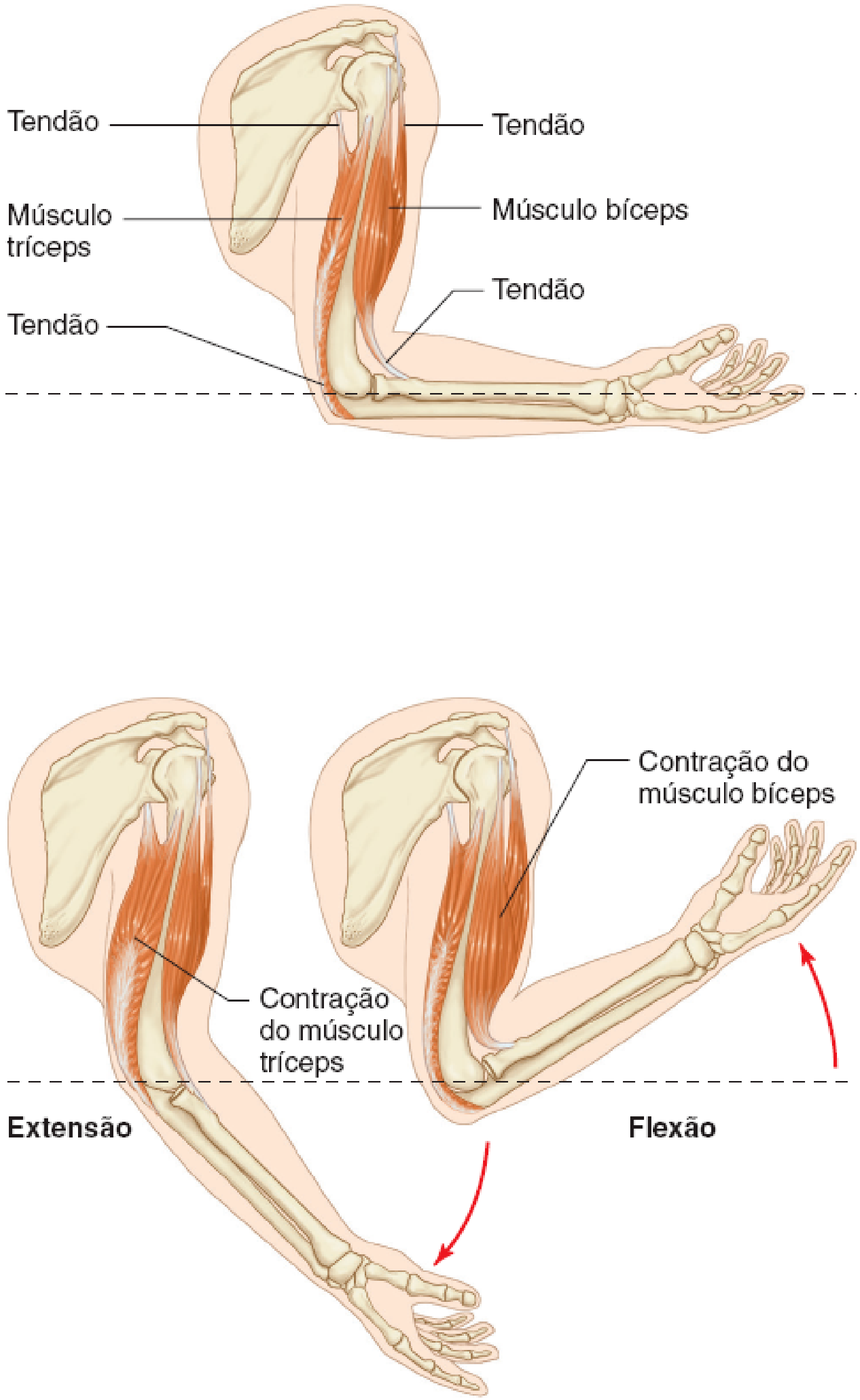


Figura 9.27 Músculos antagonistas para a flexão e a extensão do antebraço.

Os músculos, os ossos e as articulações do corpo estão dispostos em sistemas de alavanca – fornecendo um bom exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. O princípio básico de uma alavanca é ilustrado pela flexão do braço pelo músculo bíceps (**Figura 9.29**), que exerce uma tensão para cima sobre o antebraço, a uma distância de cerca de 5 cm da articulação do cotovelo. Nesse exemplo, um peso de 10 kg sustentado na mão exerce uma força de 10 kg para baixo a cerca de 35 cm do cotovelo. De acordo com uma lei da física, o antebraço está em equilíbrio mecânico quando o produto da carga para baixo (10 kg) e sua distância do cotovelo (35 cm) é igual ao produto da tensão isométrica exercida pelo músculo (X) e sua distância do cotovelo (5 cm); isto é, $10 \times 35 = X \times 5$. Por conseguinte, $X = 70$ kg. O ponto importante é que esse sistema está trabalhando em desvantagem mecânica, visto que a tensão exercida pelo músculo (70 kg) é consideravelmente maior do que a carga (10 kg) que ele está sustentando.

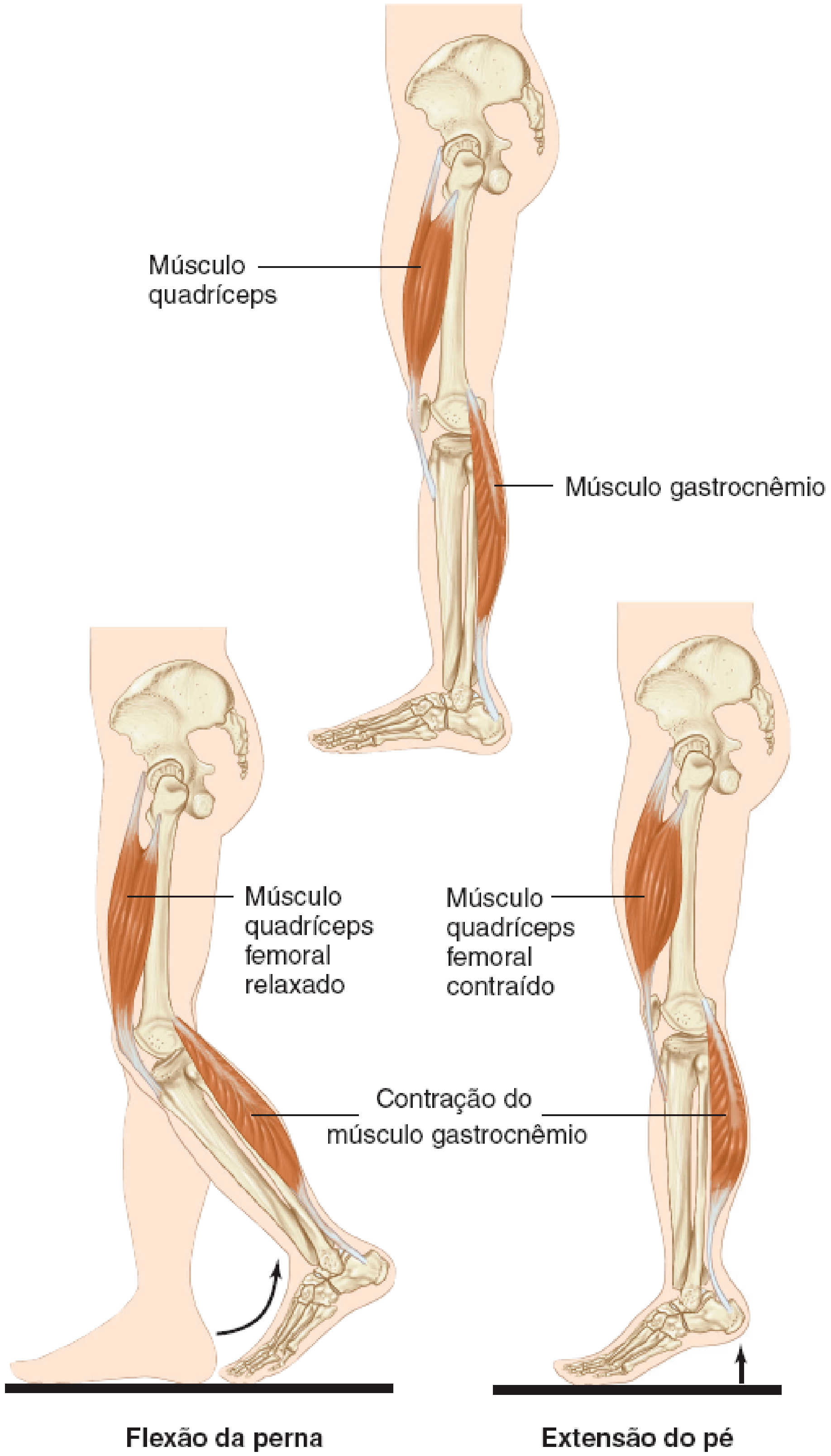


Figura 9.28 A contração do músculo gastrocnêmio na panturrilha pode levar à flexão da perna, se o músculo quadríceps femoral estiver relaxado, ou à extensão do pé, se o músculo quadríceps estiver contraído, impedindo que a articulação do joelho se dobre.

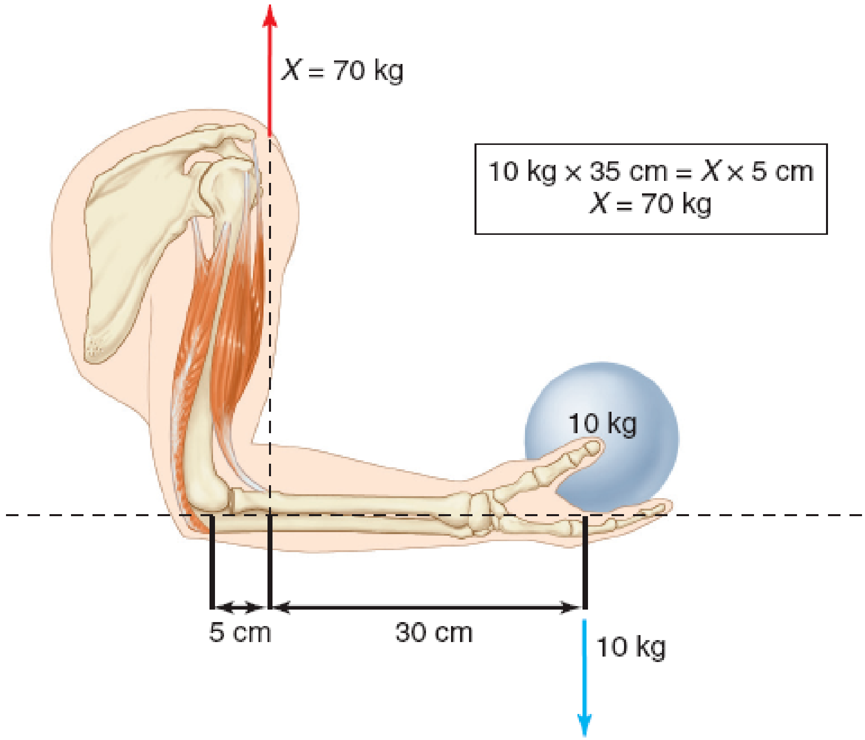


Figura 9.29 Equilíbrio mecânico das forças que atuam sobre o antebraço enquanto sustenta uma carga de 10 kg. Para simplificar, utiliza-se aqui a massa como medida da força, em lugar de newtons, que constituem as unidades científicas padrão de força.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Descreva o que ocorreria se esse peso fosse colocado em um bastão a uma distância de 10 cm do cotovelo da pessoa, e a tensão gerada pelo músculo fosse aumentada para 85 kg.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Entretanto, a desvantagem mecânica na qual a maioria dos sistemas de alavancas musculares opera é compensada por um aumento da habilidade de manobra. Conforme ilustrado na **Figura 9.30**, quando o músculo bíceps braquial se encurta 1 cm, a mão move-se por uma distância de 7 cm. Como o músculo se encurta 1 cm no mesmo espaço de tempo em que a mão se move por 7 cm, a velocidade com que a mão se move é sete vezes maior do que a velocidade de encurtamento do músculo. O sistema de alavanca amplifica a velocidade de encurtamento do músculo, de modo que os movimentos curtos e relativamente lentos do músculo produzem movimentos mais rápidos da mão. Assim, um arremessador pode atirar uma bola de beisebol a 145 a 160 km/h, embora seus músculos do braço se encurtem apenas por uma pequena fração dessa velocidade.

9.7 Distúrbios musculoesqueléticos

Diversas condições e doenças podem afetar a contração dos músculos esqueléticos. Muitas delas são causadas por defeitos nas partes do sistema nervoso que controlam a contração das fibras musculares, e não por defeitos nas próprias fibras musculares. Assim, por exemplo, a ***poliomielite*** é uma doença viral outrora comum que causa destruição dos neurônios motores, levando à paralisia do músculo esquelético e podendo resultar em morte por insuficiência respiratória.

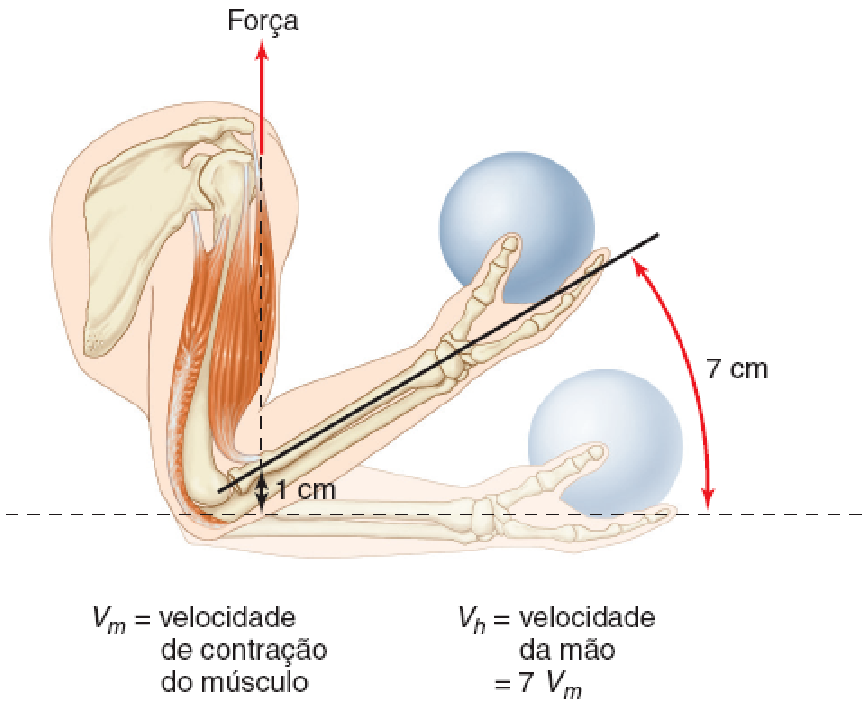


Figura 9.30 O sistema de alavanca do braço amplifica a velocidade do músculo bíceps, produzindo maior velocidade da mão. A amplitude do movimento também é amplificada (1 cm de encurtamento pelo músculo produz um movimento de 7 cm pela mão).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se a inserção do músculo bíceps braquial de um indivíduo fosse a uma distância de 5 cm da articulação do cotovelo (conforme ilustrado na Figura 9.29), e o centro da mão estivesse a uma distância de 45 cm da articulação do cotovelo, com que velocidade um objeto iria se mover se o músculo bíceps fosse encurtado com 2 cm/s?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Cãibras musculares

A contração tetânica involuntária dos músculos esqueléticos provoca ***cãibras musculares***. Durante a ocorrência de cãibra, potenciais de ação disparam em frequências anormalmente altas, a uma taxa muito mais acima das que ocorrem durante a contração voluntária máxima. A causa específica dessa alta atividade permanece incerta, mas pode estar relacionada, em parte, com desequilíbrios eletrolíticos no líquido extracelular que circunda tanto as fibras musculares quanto as fibras nervosas. Esses desequilíbrios podem surgir em consequência de exercício excessivo ou desidratação persistente, ou podem induzir diretamente potenciais de ação nos neurônios motores (e nas fibras musculares). Outra possibilidade é a de que os desequilíbrios químicos dentro do músculo estimulam receptores sensoriais no músculo, e a de que os neurônios motores que inervam a área são ativados por reflexo quando esses sinais alcançam a medula espinal. Certas condições, como desequilíbrios hormonais e uso de medicamentos para reduzir o colesterol, também têm sido associadas a uma incidência aumentada de cãibras.

Tetania hipocalcêmica

A **tetania hipocalcêmica** refere-se à contração tetânica involuntária dos músculos esqueléticos, que ocorre quando a concentração extracelular de Ca^{2+} diminui em cerca de 40% de seu valor normal. Isso pode parecer surpreendente, visto que verificamos que o Ca^{2+} é necessário para o acoplamento excitação-contração. Todavia, convém lembrar que esse Ca^{2+} é o Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, e não o Ca^{2+} extracelular. O efeito de alterações no Ca^{2+} extracelular não é exercido sobre o Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, porém diretamente sobre a membrana plasmática. A presença de baixas concentrações extracelulares de Ca^{2+} (**hipocalcemia**) aumenta a abertura dos canais de Na^+ nas membranas excitáveis, levando à despolarização da membrana e ao disparo espontâneo de potenciais de ação. Isso causa aumento das contrações musculares, que são semelhantes às cãibras musculares. O Capítulo 11 discute os mecanismos que controlam a concentração extracelular de íons cálcio.

Distrofia muscular

A ***distrofia muscular*** é uma doença genética relativamente comum, que, segundo estimativas, acomete um em cada 3.500 homens (porém muito menos mulheres). A distrofia muscular está associada à degeneração progressiva das fibras musculares esqueléticas e cardíacas, enfraquecendo os músculos e, por fim, levando à morte por insuficiência respiratória ou cardíaca.

A distrofia muscular é causada pela ausência ou por um defeito de uma ou mais proteínas que compõem os costâmeros no músculo estriado. Os **costâmeros** são grupos de proteínas estruturais e reguladoras, que ligam os discos Z das miofibrilas mais

externas ao sarcolema e à matriz extracelular (**Figura 9.31A**). As proteínas dos costâmeros desempenham múltiplas funções, incluindo transmissão lateral de força dos sarcômeros para a matriz extracelular e as fibras musculares adjacentes, estabilização do sarcolema contra forças físicas durante a contração ou o estiramento das fibras musculares e iniciação de sinais intracelulares que ligam a atividade contrátil com a regulação da remodelagem das células musculares. Foi demonstrado que a ocorrência de defeitos em várias das proteínas específicas dos costâmeros provoca vários tipos de distrofia muscular.

A ***distrofia muscular de Duchenne*** é um distúrbio recessivo ligado ao sexo, causado por mutação em um gene no cromossomo X, que codifica a proteína **distrofina**. A distrofina foi a primeira proteína de costâmeros descoberta como proteína relacionada com uma distrofia muscular, explicando como recebeu o seu nome. Conforme descrito no Capítulo 17, as mulheres possuem dois cromossomos X, e os homens, apenas um. Em consequência, uma mulher com um cromossomo X anormal e outro normal geralmente não irá desenvolver a doença, enquanto os homens com um cromossomo X anormal sempre irão apresentar a doença. O gene defeituoso pode resultar em uma proteína não funcional ou ausente. A distrofina é uma proteína extremamente grande, que normalmente forma uma ligação entre o filamento contrátil actina e as proteínas inseridas no sarcolema sobrejacente. Na sua ausência, fibras submetidas à deformação estrutural repetida durante a contração são suscetíveis a ruptura da membrana e morte celular. Por conseguinte, a condição progride com o uso dos músculos e a idade. Os sintomas de fraqueza nos músculos dos quadris e do tronco tornam-se evidentes com cerca de 2 a 6 anos de idade (**Figura 9.31B**), e a maioria dos indivíduos afetados não sobrevive muito além dos 20 anos. Estão sendo realizadas tentativas preliminares para tratar a doença com a inserção do gene normal nas células musculares distróficas.

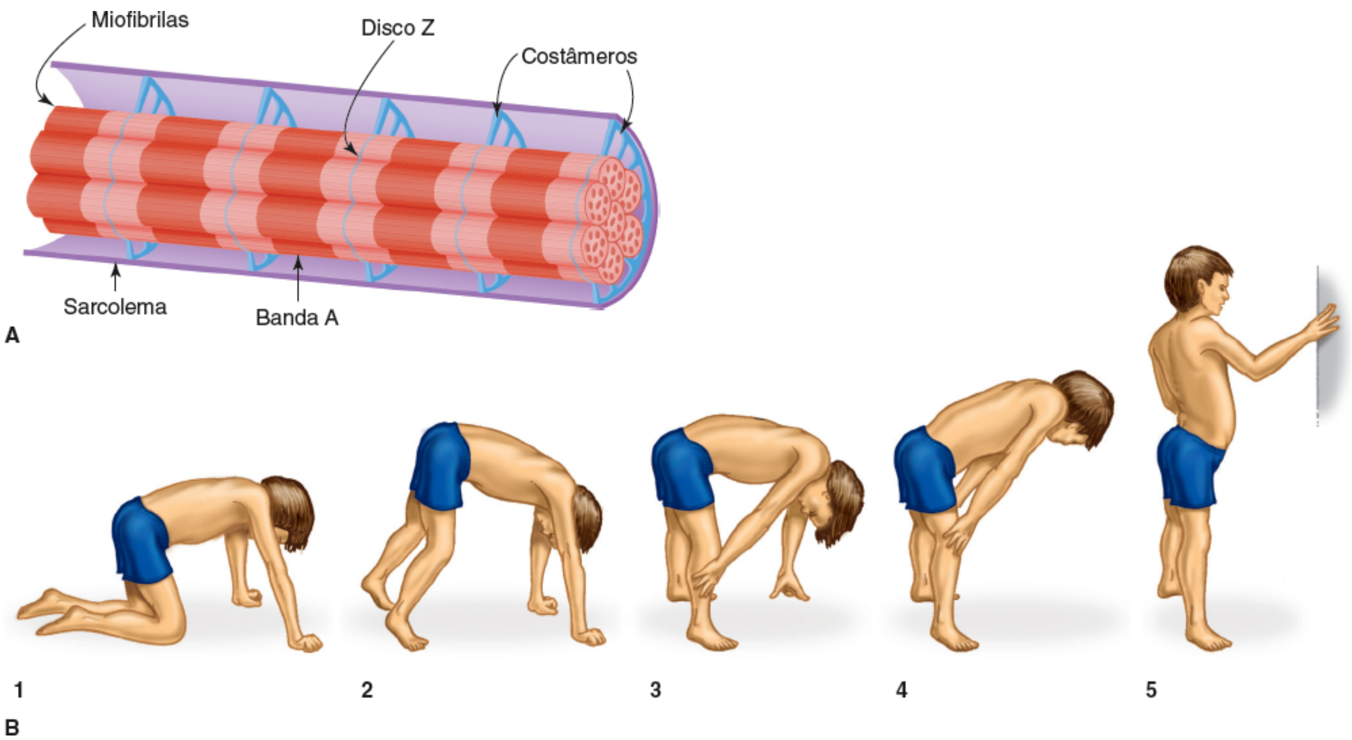


Figura 9.31 A. Diagrama esquemático mostrando as proteínas dos costâmeros que ligam os discos Z com proteínas da membrana e da matriz extracelular. **B.** Menino com distrofia muscular de Duchenne. Os músculos da cintura pélvica e do tronco são os primeiros a enfraquecer, exigindo que o indivíduo utilize os braços para "escalar" as pernas de modo a passar da posição deitada para a posição ortostática.

Miastenia gravis

A **miastenia *gravis*** refere-se a um distúrbio neuromuscular caracterizado por fadiga e fraqueza musculares, que progressivamente se agrava, à medida que o músculo é usado. A miastenia *gravis* afeta cerca de um em cada 7.500 norte-americanos e ocorre mais frequentemente nas mulheres do que nos homens. A causa mais comum consiste na destruição das proteínas do receptor nicotínico de ACh na placa motora, mediada por anticorpos do próprio sistema imune do indivíduo (ver Capítulo 18 para uma descrição das doenças autoimunes). A liberação de ACh das terminações axônicas é normal, porém a magnitude do potencial da placa motora está acentuadamente reduzida, devido à disponibilidade diminuída de receptores. Praticamente qualquer músculo esquelético pode ser afetado, notavelmente os músculos dos olhos e da face, os músculos da mastigação e os músculos respiratórios, entre outros.

Na atualidade, são utilizadas diversas abordagens para o tratamento da doença. Uma delas consiste na administração de inibidores da acetilcolinesterase (p. ex., ***piridostigmina***). Isso pode compensar parcialmente a redução dos receptores de ACh disponíveis ao prolongar o tempo durante o qual a acetilcolina está disponível na sinapse. Outras terapias têm como meta atenuar a resposta imune. O tratamento com glicocorticoides é uma maneira de suprimir a função imune (ver Capítulo 11). A retirada do timo (***timectomia***) diminui a produção de anticorpos e reverte os sintomas em cerca de 50% dos pacientes. A ***plasmaférese*** é um

tratamento que envolve a substituição da fração líquida do sangue (plasma) que contém os anticorpos agressores. Uma combinação desses tratamentos tem reduzido acentuadamente a taxa de mortalidade da miastenia *gravis.*

SEÇÃO A | RESUMO

Existem três tipos de músculo – esquelético, liso e cardíaco. O músculo esquelético está inserido aos ossos e move e sustenta o esqueleto. O músculo liso circunda as cavidades ocas e os tubos. O músculo cardíaco é o músculo do coração.

Estrutura

I. Os músculos esqueléticos, que são compostos de fibras (células) musculares cilíndricas, estão ligados aos ossos por meio de tendões em cada uma das extremidades do músculo.
II. As fibras musculares esqueléticas apresentam um padrão estriado repetitivo de bandas claras e escuras, em virtude da disposição dos filamentos espessos e finos dentro das miofibrilas.
III. Os filamentos finos que contêm actina estão ancorados às linhas Z em cada extremidade de um sarcômero. Suas extremidades livres sobrepõem-se parcialmente aos filamentos espessos que contêm miosina na banda A, no centro do sarcômero.
IV. As moléculas de miosina formam o arcabouço do filamento espesso e também apresentam extensões, denominadas pontes cruzadas, que se estendem pelo espaço existente entre os filamentos espessos e finos. Cada ponte cruzada possui duas cabeças globulares que contêm um local de ligação para a actina e um local enzimático que realiza a clivagem do ATP.
V. As fibras musculares esqueléticas possuem um elaborado sistema de membranas, em que a membrana plasmática (sarcolema) emite extensões tubulares (túbulos T) através do corte transversal da célula. Os túbulos T interagem com as cisternas terminais do retículo sarcoplasmático, onde está armazenado o Ca^{2+}.

Mecanismos moleculares de contração do músculo esquelético

I. Os ramos de um axônio de neurônio motor formam junções neuromusculares com as fibras musculares em sua unidade motora. Cada fibra muscular é inervada por um ramo de apenas um neurônio motor.
   a. A acetilcolina liberada por um potencial de ação em um neurônio motor liga-se a receptores na placa motora da membrana muscular, abrindo os canais iônicos para possibilitar a passagem de íons sódio e potássio, que despolarizam a membrana da placa motora.
   b. Um único potencial de ação em um neurônio motor é suficiente para produzir um potencial de ação em uma fibra muscular esquelética.
   c. A Figura 9.9 fornece um resumo dos eventos que ocorrem na junção neuromuscular.
   d. A sinalização na junção neuromuscular pode ser rompida por diversas toxinas diferentes, substâncias e processos patológicos.
II. No músculo em repouso, as moléculas de tropomiosina que estão em contato com as subunidades de actina dos filamentos finos bloqueiam a fixação das pontes cruzadas à actina.
III. A contração é iniciada por um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}. Os íons cálcio ligam-se à troponina, produzindo uma alteração na sua forma, que é transmitida por meio da tropomiosina para expor os locais de ligação sobre a actina, possibilitando a ligação das pontes cruzadas aos filamentos finos.
   a. A elevação na concentração citosólica de Ca^{2+} é desencadeada por um potencial de ação na membrana plasmática. O potencial de ação propaga-se para o interior da fibra, ao longo dos túbulos transversos, até a região do retículo sarcoplasmático, onde os receptores de di-hidropiridina detectam a mudança de voltagem e abrem os receptores de rianodina, liberando os íons cálcio do retículo.
   b. O relaxamento de uma fibra muscular em contração ocorre em consequência do transporte ativo de íons cálcio do citosol de volta ao interior do retículo sarcoplasmático.
IV. Quando uma fibra muscular esquelética sofre encurtamento ativo, os filamentos finos são propelidos para o centro de seu sarcômero por movimentos das fontes cruzadas de miosina que se ligam à actina.
   a. As quatro etapas que ocorrem durante cada ciclo das pontes cruzadas estão resumidas na Figura 9.15. As pontes cruzadas sofrem ciclos repetidos durante uma contração, em que cada ciclo produz apenas um pequeno incremento do movimento.
   b. As funções do ATP na contração muscular estão resumidas no Quadro 9.1.
V. O Quadro 9.2 fornece um resumo dos eventos que levam à contração de uma fibra muscular esquelética.

Mecânica da contração da fibra unitária

I. A contração refere-se ao acionamento do ciclo das pontes cruzadas. A ocorrência ou não de uma alteração associada no comprimento do músculo depende das forças externas que atuam sobre o músculo.
II. Podem ocorrer três tipos de contrações após a ativação de uma fibra muscular: (1) uma contração isométrica, em que o músculo gera tensão, porém não altera o seu comprimento; (2) uma contração isotônica, em que o músculo se encurta (concêntrica), movendo uma carga; e (3) uma contração por alongamento (excêntrica), em que a carga externa sobre o músculo provoca o seu alongamento durante o período de atividade contrátil.
III. O aumento da frequência dos potenciais de ação em uma fibra muscular aumenta a resposta mecânica (tensão ou encurtamento) até o nível de tensão tetânica máxima.
IV. A tensão tetânica isométrica máxima é produzida no comprimento ótimo do sarcômero, L_0. O estiramento de uma fibra além de seu comprimento ótimo ou a diminuição de seu comprimento abaixo do L_0 diminui a tensão gerada.

V. A velocidade de encurtamento da fibra muscular diminui com o aumento da carga. A velocidade máxima ocorre com carga zero.

Metabolismo energético do músculo esquelético

I. As fibras musculares formam ATP por meio da transferência de fosfato do fosfato de creatina para o ADP, por meio de fosforilação oxidativa do ADP nas mitocôndrias e pela fosforilação em nível de substrato do ADP na via glicolítica.
II. No início do exercício, o glicogênio muscular constitui o principal combustível consumido. À medida que o exercício prossegue, a glicose e os ácidos graxos do sangue fornecem a maior parte do combustível, e os ácidos graxos tornam-se progressivamente mais importantes durante o exercício prolongado. Quando a intensidade do exercício ultrapassa cerca de 70% do máximo, a glicólise começa a contribuir com uma fração crescente do ATP total produzido.
III. Diversos fatores podem contribuir para a fadiga muscular, incluindo diminuição na concentração de ATP e aumentos nas concentrações de ADP, P_i, Mg^{2+}, H^+ e de radicais livres de oxigênio. Individualmente e em combinação, essas alterações possuem efeitos, como diminuição da captação e do armazenamento de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático, diminuição da sensibilidade dos filamentos finos ao Ca^{2+} e inibição da ligação e do movimento de força das pontes cruzadas.

Tipos de fibras musculares esqueléticas

I. Três tipos de fibras musculares esqueléticas podem ser distinguidos pelas suas velocidades máximas de encurtamento e a via predominante utilizada para a formação de ATP: as fibras oxidativas lentas, as fibras oxidativo-glicolíticas rápidas e as fibras glicolíticas rápidas.
   a. As diferenças nas velocidades máximas de encurtamento devem-se a diferentes enzimas de miosina com alta ou baixa atividade de ATPase, dando origem a fibras rápidas e lentas.
   b. As fibras glicolíticas rápidas possuem maior diâmetro médio do que as fibras oxidativas e, portanto, produzem maior tensão, porém também sofrem fadiga mais rapidamente.
II. Todas as fibras musculares em uma única unidade motora pertencem ao mesmo tipo de fibra, e a maioria dos músculos contém todos os três tipos.
III. O Quadro 9.3 fornece um resumo das características dos três tipos de fibras musculares esqueléticas.

Contração do músculo inteiro

I. A tensão produzida pela contração do músculo inteiro depende da quantidade de tensão desenvolvida por cada fibra e do número de fibras ativas no músculo (Quadro 9.4).
II. Os músculos que produzem movimentos delicados possuem um pequeno número de fibras por unidade motora, enquanto os grandes músculos poderosos apresentam unidades motoras muito maiores.
III. As unidades motoras glicolíticas rápidas não apenas apresentam fibras de grande diâmetro, mas também tendem a ter grandes números de fibras por unidade motora.
IV. Os aumentos na tensão muscular são controlados principalmente pelo aumento do número de unidades motoras ativas em um músculo, um processo conhecido como recrutamento. As unidades motoras oxidativas lentas são as primeiras a serem recrutadas; em seguida, são recrutadas as unidades motoras oxidativo-glicolíticas rápidas; e, por fim, as unidades motoras glicolíticas rápidas são recrutadas apenas durante contrações muito fortes.
V. O aumento no recrutamento das unidades motoras aumenta a velocidade com que um músculo irá mover determinada carga.
VI. O exercício físico pode alterar a força de um músculo e a sua suscetibilidade à fadiga.
   a. O exercício de baixa intensidade e de longa duração aumenta a capacidade de produção oxidativa de ATP de uma fibra ao aumentar o número de mitocôndrias e de vasos sanguíneos no músculo, resultando em aumento da resistência.
   b. O exercício de alta intensidade e de curta duração aumenta o diâmetro da fibra em consequência da síntese aumentada de actina e miosina, resultando em aumento da força.
VII. O movimento ao redor de uma articulação geralmente envolve grupos de músculos antagonistas; alguns flexionam um membro na articulação, enquanto outros realizam a sua extensão.
VIII. O sistema de alavanca dos músculos e dos ossos geralmente exige uma tensão muscular muito maior do que a carga para sustentá-la em uma contração isométrica, porém o sistema de alavanca produz uma velocidade de encurtamento na extremidade do braço da alavanca que é maior do que a velocidade de encurtamento do músculo.

Distúrbios musculoesqueléticos

I. As câibras musculares são contrações tetânicas involuntárias relacionadas com o exercício intenso e podem ser causadas por desidratação ou desequilíbrios eletrolíticos no líquido que circunda as fibras musculares e nervosas.
II. Quando a concentração extracelular de Ca^{2+} cai abaixo do normal, ocorre abertura espontânea dos canais de Na^+ dos nervos e dos músculos, causando as contrações musculares excessivas da tetania hipocalcêmica.
III. As distrofias musculares são distúrbios genéticos de ocorrência comum, que resultam de defeitos nas proteínas de estabilização da membrana muscular, como a distrofina. Os músculos de indivíduos com distrofia muscular de Duchenne sofrem degeneração progressiva com o uso.
IV. A *miastenia gravis* é um distúrbio autoimune, em que a destruição dos receptores de ACh da placa motora causa perda progressiva da capacidade de ativar os músculos esqueléticos.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Cite os três tipos de células musculares e suas localizações
2. Faça um diagrama do arranjo dos filamentos espessos e finos em um sarcômero de músculo estriado e indique as principais bandas que dão origem ao padrão estriado.
3. Descreva a organização das moléculas de miosina, actina, tropomiosina e troponina nos filamentos espessos e finos.
4. Descreva a localização, a estrutura e a função do retículo sarcoplasmático nas fibras musculares esqueléticas.
5. Descreva a estrutura e a função dos túbulos transversos.
6. Defina *unidade motora* e descreva a sua estrutura.
7. Descreva a sequência dos eventos pela qual um potencial de ação em um neurônio motor produz um potencial de ação na membrana plasmática de uma fibra muscular esquelética.
8. O que é um potencial de placa motora e que íons o produzem?
9. Compare e contraste a transmissão da atividade elétrica em uma junção neuromuscular com a de uma sinapse.
10. O que impede a fixação das pontes cruzadas aos locais nos filamentos finos em um músculo esquelético em repouso?
11. Descreva a função e a fonte de íons cálcio na iniciação da contração do músculo esquelético.
12. Descreva as quatro etapas em um ciclo das pontes cruzadas.
13. Descreva o estado físico de uma fibra muscular na rigidez cadavérica e as condições que produzem esse estado.
14. Quais são os três eventos na contração e no relaxamento do músculo esquelético que dependem do ATP?
15. Descreva os eventos que resultam no relaxamento das fibras musculares esqueléticas.
16. Descreva as contrações isométrica, concêntrica e excêntrica.
17. Que fatores determinam a duração de uma contração espasmódica isotônica no músculo esquelético? De uma contração espasmódica isométrica?
18. Que efeito tem o aumento da frequência dos potenciais de ação em uma fibra muscular esquelética sobre a força da contração? Explique o mecanismo responsável por esse efeito.
19. Descreva a relação comprimento-tensão nas fibras musculares esqueléticas.
20. Descreva o efeito do aumento da carga sobre uma fibra muscular esquelética na velocidade de encurtamento.
21. Qual é a função do fosfato de creatina na contração do músculo esquelético?
22. Que moléculas de combustível são metabolizadas para produzir o ATP durante a atividade muscular esquelética?
23. Liste os fatores responsáveis pela fadiga do músculo esquelético.
24. Que componente das fibras musculares esqueléticas é responsável pelas diferenças nas velocidades máximas de encurtamento das fibras?
25. Faça um resumo das características dos três tipos de fibras musculares esqueléticas.
26. De quais dos três fatores depende o grau de tensão desenvolvido por um músculo esquelético inteiro?
27. Descreva o processo de recrutamento das unidades motoras no controle (a) da tensão do músculo inteiro e (b) da velocidade de encurtamento do músculo inteiro.
28. Durante aumentos na força de contração do músculo esquelético, qual é a ordem de recrutamento dos diferentes tipos de unidades motoras?
29. O que ocorre com as fibras musculares esqueléticas quando o neurônio motor que inerva o músculo é destruído?
30. Descreva as alterações que ocorrem nos músculos esqueléticos depois de um período de (a) treinamento com exercício de baixa intensidade de longa duração; e (b) treinamento com exercício de alta intensidade e de curta duração.
31. Como os músculos esqueléticos estão dispostos ao redor das articulações, de modo que um membro possa empurrar ou tracionar?
32. Quais são as vantagens e as desvantagens do sistema de alavanca músculo-osso-articulação?

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

9.1 Estrutura

Actina
Banda A
Banda I
Cadeias leves
Cadeias pesadas
Células satélites
Cisternas terminais
Fibra muscular
Filamentos espessos
Filamentos finos
Hipertrofia
Linha M
Linha Z
Mioblastos
Miofibrilas

Miosina
Miosina-ATPase
Músculo
Músculo cardíaco
Músculo esquelético
Músculo estriado
Músculo liso
Pontes cruzadas
Retículo sarcoplasmático
Sarcolema
Sarcômero
Tendões
Titina
Tropomiosina
Troponina
Túbulo transverso (túbulo T)
Zona H

9.2 Mecanismos moleculares de contração do músculo esquelético

Acetilcolina (ACh)
Acetilcolinesterase
Acoplamento excitação-contração
Contração
Ciclo das pontes cruzadas
Junção neuromuscular
Mecanismo de deslizamento de filamentos
Movimento de força
Neurônios motores
Potencial de placa motora (PPM)
Placa motora terminal
Receptor de di-hidropiridina (DHP)
Receptor de rianodina
Relaxamento
Rigidez cadavérica
Unidade motora

9.3 Mecânica da contração da fibra unitária

Carga
Comprimento ótimo (L_0)
Contração concêntrica
Contração excêntrica
Contração isométrica
Contração isotônica
Espasmo muscular
Fibras lentas
Fibras rápidas
Período latente
Somação
Tempo de contração
Tensão
Tétano
Tétano fundido
Tétano não fundido

9.4 Metabolismo energético do músculo esquelético

Débito de oxigênio
Fadiga de comando central

Fosfato de creatina
Fadiga muscular

9.5 Tipos de fibras musculares esqueléticas

Fibras glicolíticas
Fibras glicolíticas rápidas
Fibras musculares vermelhas
Fibras musculares brancas
Fibras oxidativas
Fibras oxidativas lentas
Fibras oxidativo-glicolíticas rápidas
Mioglobina

9.6 Contração do musculo inteiro

Antagonistas
Extensão
Flexão
Miostatina
Recrutamento

9.7 Distúrbios musculoesqueléticos

Costâmeros
Distrofina
Hipocalcemia

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

9.2 Mecanismos moleculares de contração do músculo esquelético

Atropina
Botulismo
Curare
Pralidoxima
Rocurônio
Succinilcolina
Vecurônio

9.6 Contração do músculo inteiro

Atrofia por denervação
Atrofia por desuso

9.7 Distúrbios musculoesqueléticos

Cãibras musculares
Distrofia muscular
Distrofia muscular de Duchenne
Miastenia *gravis*
Piridostigmina
Plasmaférese
Poliomielite
Tetania hipocalcêmica
Timectomia

Seção B ■ Músculo Liso e Músculo Cardíaco

Iremos agora voltar a nossa atenção para os outros tipos de músculo, começando com o músculo liso. Todos os músculos lisos possuem duas características em comum. Eles carecem do padrão de bandas estriadas transversais encontrado nas fibras

esqueléticas e cardíacas (fazendo com que eles pareçam “lisos”), e os nervos que os suprem pertencem à divisão autônoma do sistema nervoso, e não à divisão somática. Por conseguinte, o músculo liso normalmente não está sob controle voluntário direto.

O músculo liso, à semelhança do músculo esquelético, utiliza os movimentos das pontes cruzadas entre os filamentos de actina e de miosina para gerar força, bem como íons cálcio para controlar a atividade das pontes cruzadas. Entretanto, a organização dos filamentos contráteis e o processo de acoplamento excitação-contração são muito diferentes no músculo liso. Além disso, existe uma considerável diversidade entre os músculos lisos no que diz respeito ao mecanismo de acoplamento excitação-contração.

9.8 Estrutura do músculo liso

Cada célula muscular lisa é fusiforme e possui um diâmetro entre 2 e 10 μm, com comprimento que varia de 50 a 400 μm. As células musculares lisas são muito menores do que as fibras musculares esqueléticas, que medem 10 a 100 μm de largura e podem ter dezenas de centímetros de comprimento (ver Figura 9.1). As fibras musculares esqueléticas algumas vezes são grandes o suficiente para se estender por todo o comprimento dos músculos onde se encontram, enquanto muitas células musculares lisas individuais geralmente são interconectadas para formar camadas de células semelhantes a lâminas (**Figura 9.32**). As fibras musculares esqueléticas são células multinucleadas, que possuem capacidade limitada de sofrer divisão após a sua diferenciação; as células musculares lisas possuem um único núcleo e têm a capacidade de sofrer divisão durante toda vida do indivíduo. Diversos fatores parácrinos podem estimular a divisão das células musculares lisas, frequentemente em resposta à lesão tecidual.

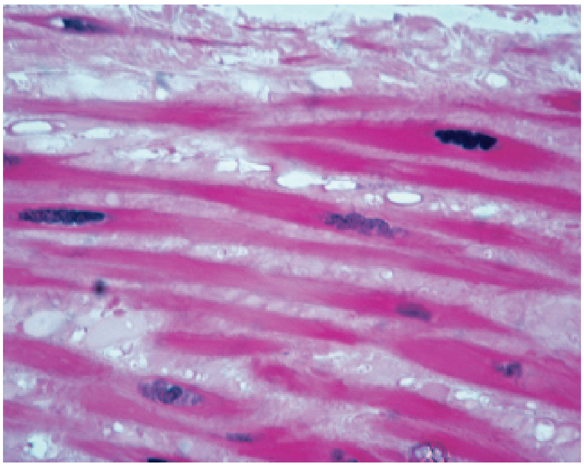


Figura 9.32 Fotomicrografia de uma camada de células musculares lisas coradas, para visualização. Observe a forma fusiforme, o núcleo único e a ausência de estriações.

À semelhança das fibras musculares esqueléticas, as células musculares lisas possuem filamentos espessos que contêm miosina e filamentos finos que contêm actina. Embora a tropomiosina esteja presente nos filamentos finos, sua função é incerta, e não existe a proteína reguladora troponina. Os filamentos finos também estão associados a uma proteína denominada caldesmona; em alguns tipos de músculo, ela pode funcionar na regulação da contração. Os filamentos finos estão ancorados à membrana plasmática ou a estruturas citoplasmáticas, conhecidas como **corpos densos,** que se assemelham, do ponto de vista funcional, às linhas Z nas fibras musculares esqueléticas. Na **Figura 9.33**, observe que os filamentos possuem uma orientação diagonal ao eixo longitudinal da célula. Quando a fibra se encurta, as regiões da membrana plasmática entre os pontos onde a actina está fixada à membrana sofrem abaulamento. Os filamentos espessos e finos não estão organizados em miofibrilas, como ocorre nos músculos estriados, e não há alinhamento regular desses filamentos em sarcômeros, o que explica a ausência de um padrão em bandas. Todavia, ocorre contração do músculo liso por um mecanismo de deslizamento de filamentos.

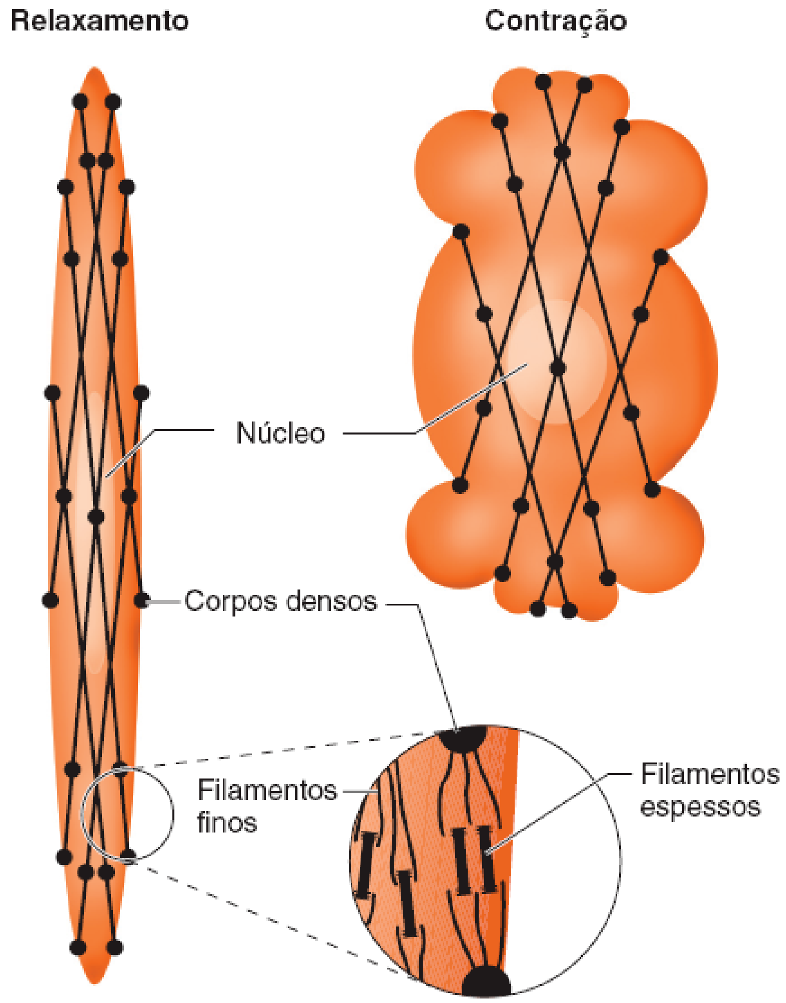


Figura 9.33 Os filamentos espessos e finos no músculo liso estão dispostos em cadeias diagonais, que estão ancoradas à membrana plasmática ou aos corpos densos dentro do citoplasma. Quando ativados, os filamentos espessos e finos deslizam um sobre o outro, causando o encurtamento e o espessamento da fibra muscular lisa.

A concentração de miosina no músculo liso é apenas cerca de um terço daquela observada no músculo estriado, enquanto o conteúdo de actina pode ser duas vezes maior. Apesar dessas diferenças, a tensão máxima por unidade de área transversal desenvolvida pelos músculos lisos assemelha-se àquela desenvolvida pelo músculo esquelético.

A tensão isométrica produzida pelas fibras musculares lisas varia com o comprimento da fibra de modo qualitativamente semelhante ao observado no músculo esquelético – o desenvolvimento da tensão é maior com comprimentos intermediários e menor com comprimentos mais curtos ou mais longos. Todavia, no músculo liso, uma força significativa é gerada em uma faixa relativamente ampla de comprimentos do músculo, em comparação com o músculo esquelético. Essa propriedade é altamente adaptativa, visto que os músculos lisos, em sua maioria, circundam estruturas e órgãos ocos, que sofrem alterações de volume com alterações concomitantes no comprimento das fibras musculares lisas em suas paredes. Mesmo com aumentos relativamente grandes de volume, conforme observado durante o acúmulo de grandes quantidades de urina na bexiga, as fibras musculares lisas da parede retêm alguma capacidade de desenvolver tensão, enquanto essa distorção poderia estirar as fibras musculares esqueléticas além do ponto de sobreposição dos filamentos espessos e finos.

9.9 Contração do músculo liso e seu controle

As alterações na concentração citosólica de Ca^{2+} controlam a atividade contrátil nas fibras musculares lisas, assim como no músculo estriado. Todavia, existem diferenças significativas no modo pelo qual o Ca^{2+} ativa o ciclo das pontes cruzadas e nos mecanismos pelos quais a estimulação leva a alterações na concentração de Ca^{2+}.

Ativação das pontes cruzadas

Como o músculo liso carece da proteína de ligação do Ca^{2+}, a troponina, a tropomiosina nunca é mantida em uma posição capaz de bloquear o acesso das pontes cruzadas à actina. Por conseguinte, o filamento fino não pode atuar como principal interruptor para regular o ciclo das pontes cruzadas. *Em vez disso, o ciclo das pontes cruzadas no músculo liso é controlado por uma enzima regulada pelo Ca^{2+}, que fosforila a miosina.* Apenas a forma fosforilada da miosina do músculo liso pode ligar-se à actina e realizar o ciclo das pontes cruzadas.

A seguinte sequência de eventos ocorre após elevação da concentração citosólica de Ca^{2+} na fibra muscular lisa (**Figura 9.34**):

- O Ca^{2+} liga-se à calmodulina, uma proteína de ligação do Ca^{2+} que está presente no citosol de todas as células (ver Capítulo 5) e cuja estrutura está relacionada com a da troponina
- O complexo Ca^{2+}– calmodulina liga-se a outra proteína citosólica, a **quinase da cadeia leve de miosina,** ativando, dessa maneira, a enzima
- Em seguida, a quinase da cadeia leve de miosina ativada utiliza o ATP para fosforilar as cadeias leves de miosina na cabeça globular da miosina
- A fosforilação da miosina impulsiona a ponte cruzada para longe da estrutura do filamento espesso, possibilitando a sua ligação à actina
- As pontes cruzadas sofrem ciclos repetidos de geração de força enquanto as cadeias leves de miosina estiverem fosforiladas.

Uma diferença fundamental aqui é o fato de que as alterações nos filamentos espessos mediadas por Ca^{2+} acionam a atividade das pontes cruzadas no músculo liso, ao passo que, no músculo estriado, o Ca^{2+} medeia alterações nos filamentos finos. Entretanto, pesquisas recentes sugerem que, em alguns tipos de músculo liso, também pode haver alguma regulação do filamento fino dependente de Ca^{2+}, mediada pela proteína caldesmona.

A forma da miosina do músculo liso exibe uma taxa muito baixa de atividade de ATPase, da ordem de 10 a 100 vezes menos que a da miosina do músculo esquelético. Como a velocidade de hidrólise do ATP determina a velocidade do ciclo das pontes cruzadas e a velocidade de encurtamento, o encurtamento do músculo liso é muito mais lento que o do músculo esquelético. Devido a essa baixa taxa de uso de energia, o músculo liso não sofre fadiga durante períodos prolongados de atividade. Observe a distinção entre as duas funções do ATP no músculo liso: a hidrólise de uma molécula de ATP para transferir um fosfato na cadeia leve de miosina (*fosforilação*) inicia o ciclo das pontes cruzadas, no qual uma molécula de ATP por ciclo é hidrolisada para fornecer a energia necessária para a geração de força.

Para relaxar um músculo liso contraído, a miosina precisa ser desfosforilada, visto que a miosina desfosforilada é incapaz de se ligar à actina. Essa desfosforilação é mediada pela enzima **fosfatase da cadeia leve de miosina,** que está continuamente ativa no músculo liso durante períodos de repouso e de contração (etapa 6 na Figura 9.34). Quando a concentração citosólica de Ca^{2+} aumenta, a velocidade de fosforilação da miosina pela quinase ativada ultrapassa a velocidade de desfosforilação pela fosfatase, e a quantidade de miosina fosforilada na célula aumenta, produzindo aumento da tensão. Quando a concentração citosólica de Ca^{2+} diminui, a velocidade de fosforilação diminui abaixo daquela da desfosforilação, e a quantidade de miosina fosforilada diminui, produzindo relaxamento.

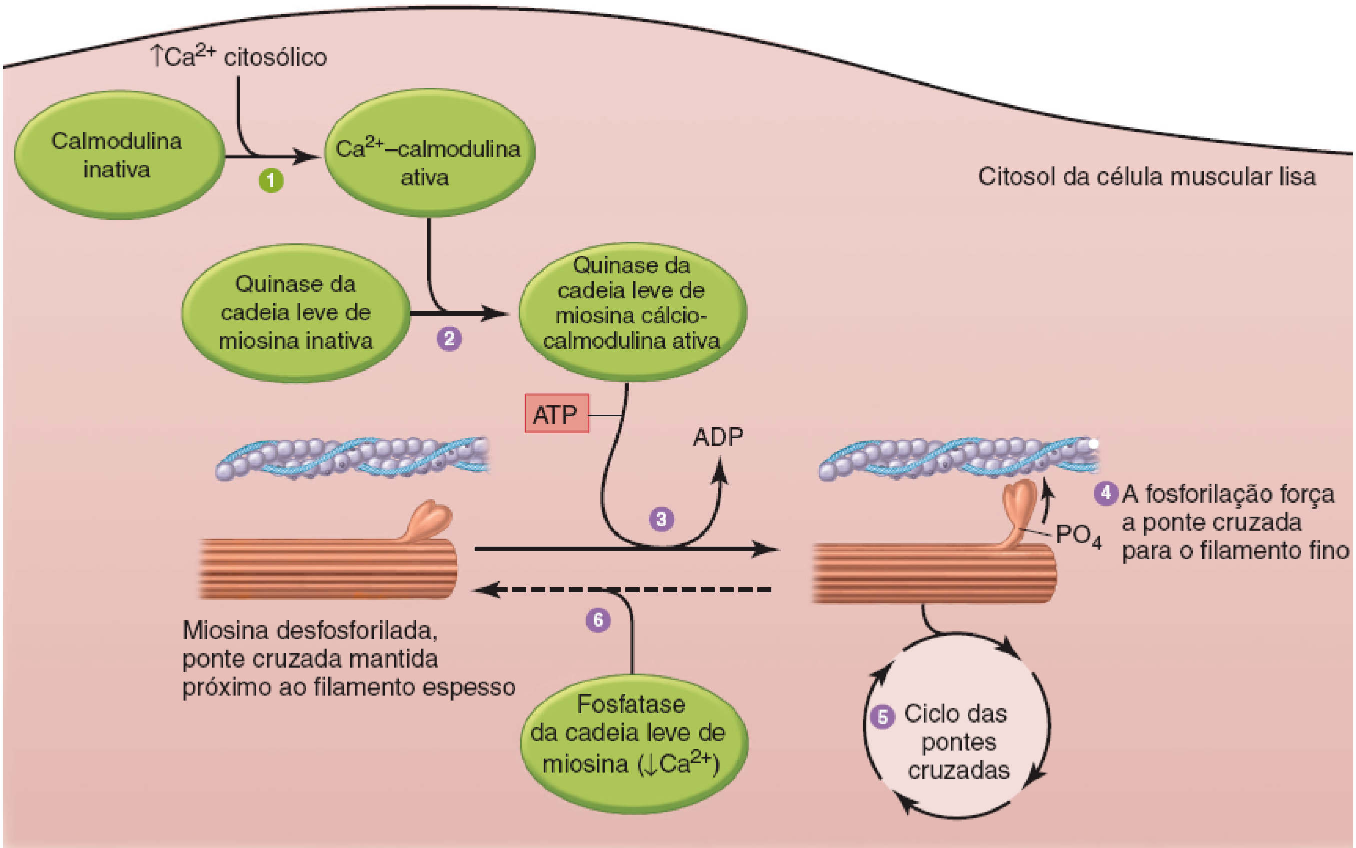


Figura 9.34 Ativação da contração do músculo liso pelo Ca^{2+}. Ver o texto para descrição das etapas numeradas.

Em alguns músculos lisos, quando a estimulação é persistente, e a concentração citosólica de Ca^{2+} permanece elevada, a taxa de hidrólise do ATP pelas pontes cruzadas declina, mesmo apesar da manutenção da tensão isométrica. Essa condição é conhecida como **estado bloqueado,** e um músculo liso nesse estado pode manter a sua tensão em um estado quase semelhante à rigidez, sem movimento. A dissociação das pontes cruzadas da actina ocorre no estado bloqueado, porém em uma velocidade muito mais lenta. O resultado final consiste na capacidade de manter a tensão por longos períodos de tempo com uma taxa muito baixa de consumo de ATP. Um bom exemplo da utilidade desse mecanismo é observado nos músculos esfíncteres do trato gastrintestinal, onde o músculo liso precisa manter um estado de contração por períodos prolongados de tempo. A **Figura 9.35** compara a ativação dos músculos liso e esquelético.

Fontes de Ca^{2+} citosólico

Duas fontes de Ca^{2+} contribuem para o aumento da concentração citosólica de Ca^{2+}, que inicia a contração do músculo liso: (1) o retículo sarcoplasmático e (2) o Ca^{2+} extracelular que entra na célula por meio dos canais de Ca^{2+} da membrana plasmática. A quantidade de Ca^{2+} com que cada uma dessas duas fontes contribui difere entre vários músculos lisos.

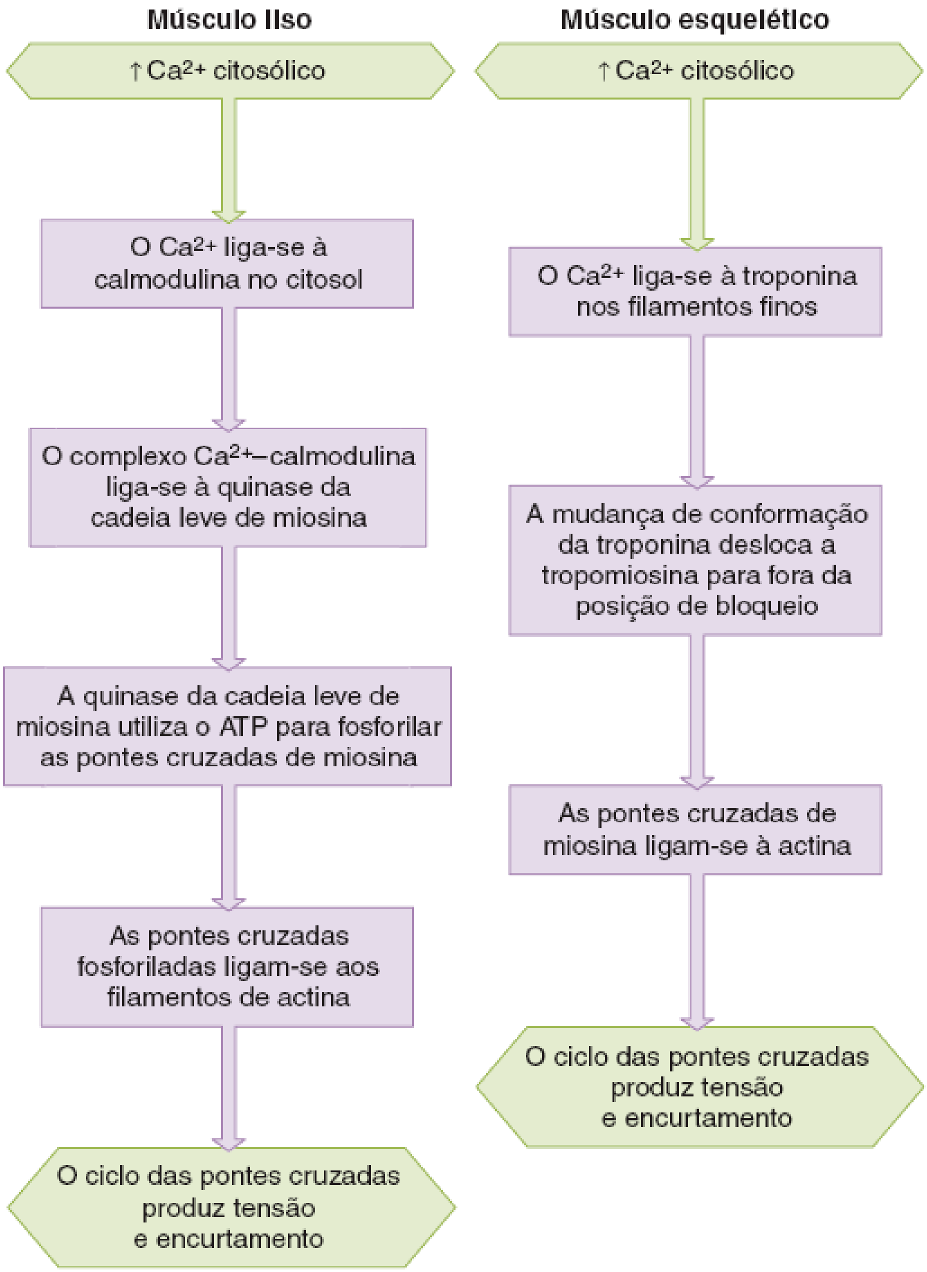


Figura 9.35 Vias que levam desde o aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} até o ciclo das pontes cruzadas nas fibras musculares lisas e esqueléticas.

Em primeiro lugar, examinaremos a função do retículo sarcoplasmático. A quantidade total dessa organela presente no músculo liso é menor do que a do músculo esquelético, e ela não exibe nenhum padrão específico de arranjo em relação aos filamentos espessos e finos. Além disso, não existem túbulos T contínuos com a membrana plasmática no músculo liso. O pequeno diâmetro das células e a velocidade lenta de contração não necessitam de um mecanismo tão rápido para obter um sinal excitatório na célula muscular. Entretanto, partes do retículo sarcoplasmático estão localizadas próximo à membrana plasmática,

formando associações semelhantes à relação entre os túbulos T e as cisternas terminais no músculo esquelético. Os potenciais de ação na membrana plasmática podem ser acoplados à liberação do Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático nesses locais. Em alguns tipos de músculo liso, não há necessidade de potenciais de ação para a liberação de Ca^{2+}. Em vez disso, segundos mensageiros liberados da membrana plasmática ou produzidos no citosol em resposta à ligação de mensageiros químicos extracelulares a receptores de membrana plasmática podem desencadear a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático de localização mais central (ver a Figura 5.10 para um exemplo geral).

O que ocorre com o Ca^{2+} extracelular no acoplamento excitação-contração? Existem canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem nas membranas plasmáticas das células musculares lisas, bem como canais de Ca^{2+} controlados por mensageiros químicos extracelulares. A concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular é 10.000 vezes maior que a do citosol; em consequência, a abertura dos canais de Ca^{2+} na membrana plasmática resulta em aumento do fluxo de Ca^{2+} para dentro da célula. Em virtude do pequeno tamanho da célula, o Ca^{2+} que entra não precisa se difundir a uma grande distância para alcançar os locais de ligação no interior da célula.

A remoção do Ca^{2+} do citosol para produzir relaxamento é obtido pelo transporte ativo do Ca^{2+} de volta ao retículo sarcoplasmático, bem como para fora da célula através da membrana plasmática. A taxa de remoção do Ca^{2+} no músculo liso é muito mais lenta que a do músculo esquelético, de modo que uma única contração espasmódica dura vários segundos no músculo liso, em comparação com uma fração de um segundo no músculo esquelético.

O grau de ativação também difere entre os tipos de músculo. No músculo esquelético, um único potencial de ação libera Ca^{2+} o suficiente para saturar todos os locais da troponina nos filamentos finos, enquanto apenas uma parte das pontes cruzadas é ativada em uma fibra muscular lisa em resposta à maioria dos estímulos. Por conseguinte, a tensão gerada por uma célula muscular lisa pode ser *graduada* pela variação da concentração citosólica de Ca^{2+}. Quanto maior o aumento na concentração de Ca^{2+}, maior o número de pontes cruzadas ativadas, e maior a tensão.

Em alguns músculos lisos, a concentração citosólica de Ca^{2+} é suficiente para manter um baixo nível de atividade basal das pontes cruzadas na ausência de estímulos externos. Essa atividade é conhecida como **tônus do músculo liso.** Os fatores que alteram a concentração citosólica de Ca^{2+} também variam a intensidade do tônus do músculo liso.

Ativação da membrana

Muitos impulsos para a membrana plasmática do músculo liso podem alterar a atividade contrátil do músculo (**Quadro 9.5**). Isso contrasta com o músculo esquelético, em que a ativação da membrana depende apenas de impulsos sinápticos dos neurônios somáticos. Alguns impulsos para o músculo liso aumentam a contração, enquanto outros a inibem. Além disso, em qualquer momento determinado, a membrana plasmática do músculo liso pode receber múltiplos impulsos, em que o estado contrátil do músculo depende da intensidade relativa dos vários estímulos inibitórios e excitatórios. Todos esses impulsos influenciam a atividade contrátil, alterando a concentração citosólica de Ca^{2+}, conforme descrito na seção anterior.

Quadro 9.5	Impulsos que influenciam a atividade contrátil do músculo liso.
Atividade elétrica espontânea da membrana plasmática da célula muscular	
Neurotransmissores liberados por neurônios autônomos	
Hormônios	
Alterações induzidas localmente na composição química (fatores parácrinos, acidez, oxigênio, osmolaridade e concentrações iônicas) do líquido extracelular que circunda a célula	
Estiramento	

Alguns músculos lisos sofrem contração em resposta à despolarização da membrana, enquanto outros podem contrair-se na ausência de qualquer alteração no potencial de membrana. É interessante assinalar que, nos músculos lisos em que ocorrem potenciais de ação, os íons cálcio, e não os íons sódio, transportam uma carga positiva para dentro da célula durante a fase de elevação do potencial de ação – isto é, a despolarização da membrana abre canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, produzindo potenciais de ação mediados pelo Ca^{2+}, e não mediados pelo Na^{+}.

O músculo liso é diferente do músculo esquelético em outro aspecto importante com relação à atividade elétrica e concentração citosólica de Ca^{2+}. A concentração citosólica de Ca^{2+} do músculo liso pode ser aumentada (ou diminuída) por despolarizações graduadas (ou hiperpolarizações) no potencial de membrana, que aumentam ou diminuem o número de canais de Ca^{2+} abertos.

Atividade elétrica espontânea. Alguns tipos de células musculares lisas geram potenciais de ação de modo espontâneo na ausência de qualquer impulso neural ou estímulo hormonal. As membranas plasmáticas dessas células não mantêm um potencial de repouso constante. Na verdade, elas sofrem despolarização gradual até alcançar o potencial limiar e produzir um potencial de ação. Após a repolarização, a membrana novamente começa a se despolarizar (**Figura 9.36A**), de modo que ocorre uma

sequência de potenciais de ação, produzindo um estado rítmico de atividade contrátil. A alteração do potencial de membrana que ocorre durante a despolarização espontânea para o limiar é conhecida como **potencial marca-passo.**

Outras células musculares lisas marca-passo exibem um padrão de atividade ligeiramente diferente. O potencial de membrana é impelido para cima e para baixo, devido à variação regular do fluxo de íons através da membrana. Essas flutuações periódicas são denominadas **ondas lentas** (**Figura 9.36B**). Quando ocorre superposição de um impulso excitatório, as ondas lentas são despolarizadas acima do limiar, e os potenciais de ação levam à contração do músculo liso.

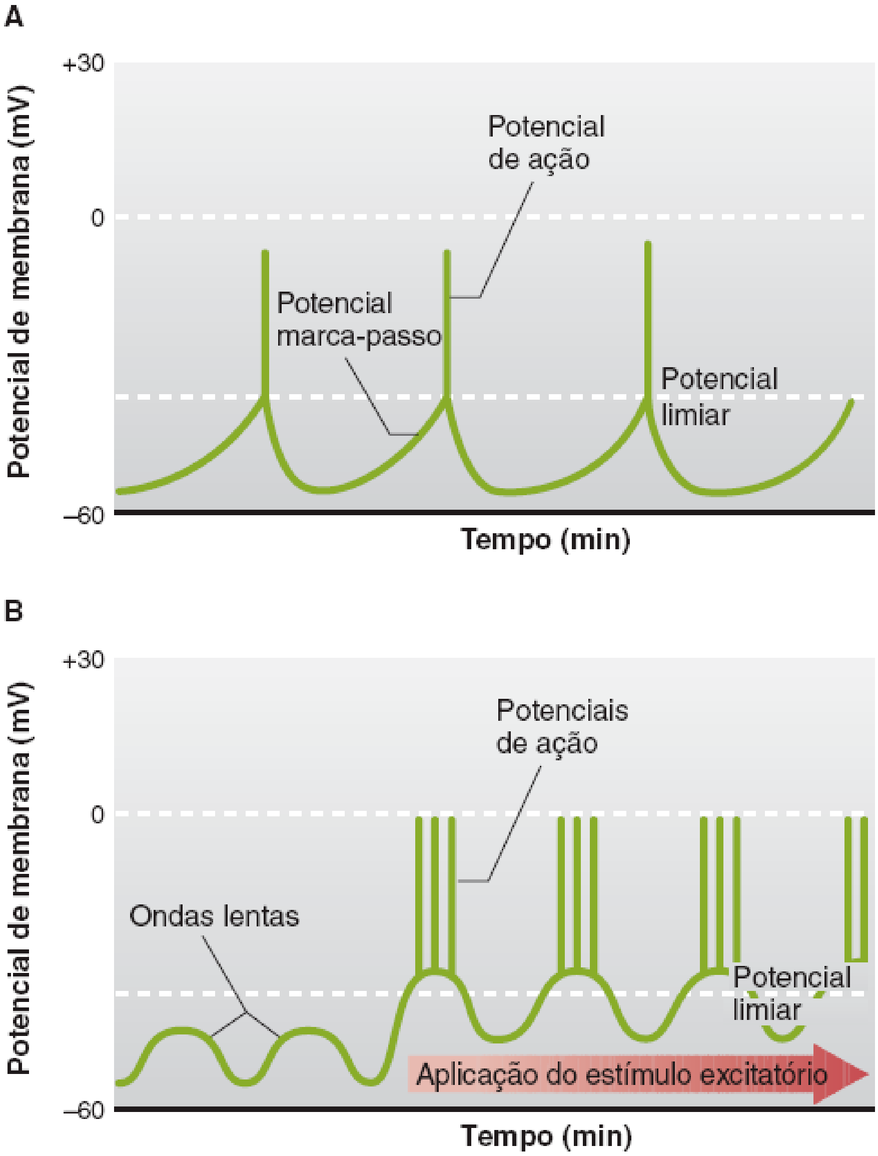


Figura 9.36 Geração de potenciais de ação em fibras musculares lisas. **A.** Algumas células musculares lisas possuem potenciais marca-passo, que são deslocados para o limiar a intervalos regulares. **B.** Células marca-passo com padrão de ondas lentas deslocam-se periodicamente para o limiar; estímulos excitatórios podem despolarizar a célula para alcançar o limiar e disparar potenciais de ação.

As células marca-passo são encontradas em todo o trato gastrintestinal; por conseguinte, o músculo liso gastrintestinal tende a sofrer contração rítmica, mesmo na ausência de impulso neural. Algumas células musculares cardíacas e alguns neurônios no sistema nervoso central também possuem potenciais marca-passo e podem gerar espontaneamente potenciais de ação na ausência de estímulos externos.

Nervos e hormônios. A atividade contrátil dos músculos lisos é influenciada por neurotransmissores liberados pelas terminações neuronais autônomas. Diferentemente das fibras musculares esqueléticas, as células musculares lisas não possuem uma região de placa motora terminal, especializada. Quando o axônio de um neurônio autônomo pós-ganglionar entra na região das células musculares lisas, ele se divide em numerosos ramos, e cada ramo contém uma série de regiões entumecidas, conhecidas como **varicosidades** (**Figura 9.37**). Cada varicosidade contém numerosas vesículas preenchidas com neurotransmissor, algumas das quais são liberadas quando um potencial de ação passa pela varicosidade. As varicosidades de um único axônio podem estar localizadas ao longo de várias células musculares, e uma única célula muscular pode estar localizada próximo a varicosidades pertencentes a fibras pós-ganglionares tanto de neurônios simpáticos quanto parassimpáticos. Por conseguinte, diversas células musculares lisas são influenciadas pelos neurotransmissores liberados por um único neurônio, e uma única célula muscular lisa pode ser influenciada por neurotransmissores provenientes de mais de um neurônio.

Enquanto alguns neurotransmissores intensificam a atividade contrátil, outros a diminuem. Isso difere do músculo esquelético, que só recebe impulsos excitatórios de seus neurônios motores; a tensão do músculo liso pode ser aumentada ou diminuída pela atividade neural.

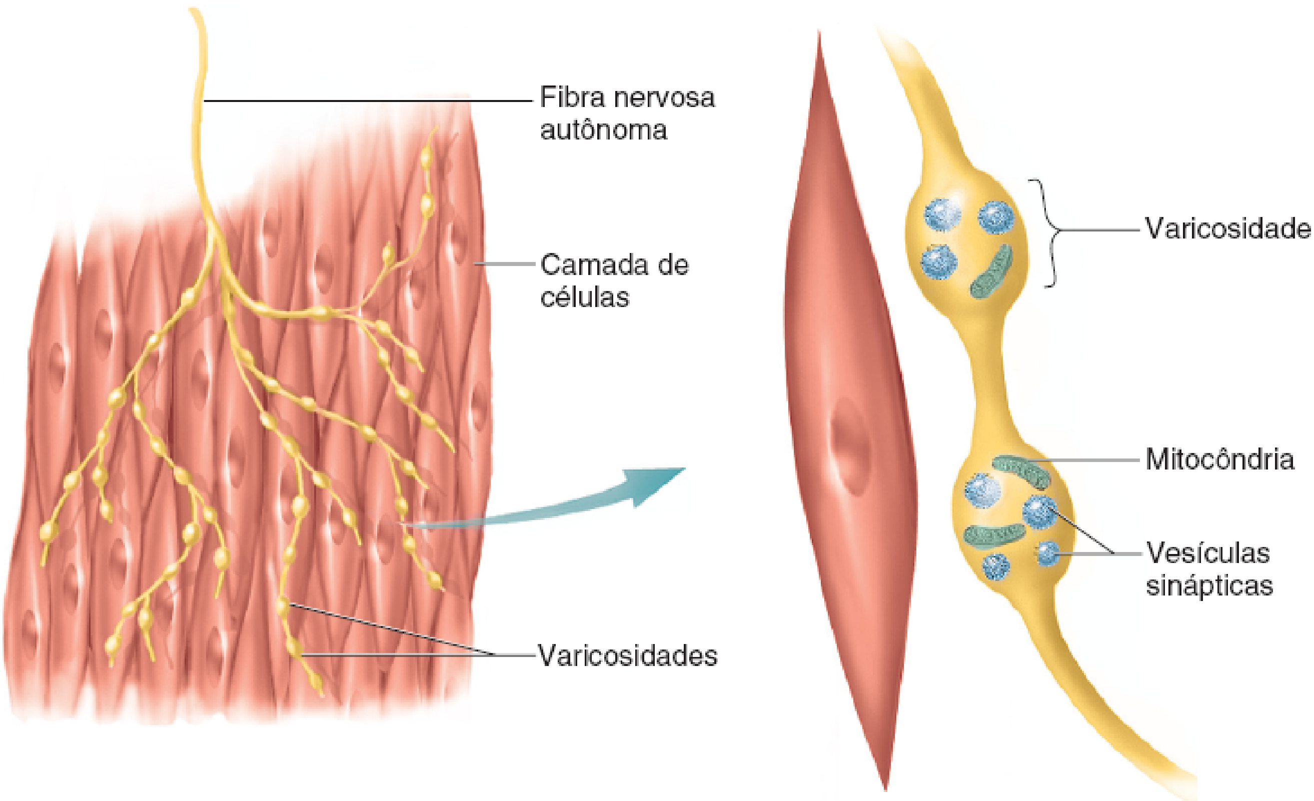


Figura 9.37 Inervação do músculo liso por um neurônio autônomo pós-ganglionar. O neurotransmissor, que é liberado de varicosidades ao longo do axônio ramificado, difunde-se para receptores nas membranas plasmáticas das células musculares. Os neurônios tanto simpáticos quanto parassimpáticos seguem esse padrão, com frequente superposição na sua distribuição. Observe que o tamanho das varicosidades está exagerado em comparação com a célula à direita.

Além disso, um determinado neurotransmissor pode produzir efeitos opostos em diferentes tecidos musculares lisos. Por exemplo, a norepinefrina, o neurotransmissor liberado pela maioria dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, intensifica a contração da maior parte do músculo liso vascular por meio de sua ação sobre os receptores alfa-adrenérgicos. Em contrapartida, o mesmo neurotransmissor produz relaxamento do músculo liso das vias respiratórias (bronquiolar) por meio de sua ação sobre os receptores β_2-adrenérgicos. Por conseguinte, o tipo de resposta (excitatória ou inibitória) não depende do mensageiro químico em si, porém dos receptores aos quais o mensageiro químico se liga na membrana e dos mecanismos de sinalização intracelulares que são ativados por esses receptores.

Além dos receptores para os neurotransmissores, as membranas plasmáticas do músculo liso contêm receptores para uma variedade de hormônios. A ligação de determinado hormônio a seu receptor pode levar a um aumento ou a uma diminuição da atividade contrátil.

Embora as alterações na atividade contrátil do músculo liso induzidas por mensageiros químicos sejam, em sua maioria, acompanhadas de uma mudança no potencial de membrana, isso nem sempre é observado. Os segundos mensageiros – por exemplo, o trifosfato de inositol – podem causar a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, produzindo contração sem qualquer mudança no potencial de membrana (ver Figura 5.10).

Fatores locais. Os fatores locais, incluindo sinais parácrinos, acidez, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono, osmolaridade e composição iônica do líquido extracelular, também podem alterar a tensão do músculo liso. As respostas a fatores locais fornecem uma maneira de alterar a contração do músculo liso em resposta a mudanças no ambiente interno imediato do músculo, podendo levar a uma regulação que independe de sinais a longa distância provenientes dos nervos e hormônios.

Muitos desses fatores locais induzem relaxamento do músculo liso. O ácido nítrico (NO) é um dos compostos parácrinos mais comumente encontrados, que produz relaxamento do músculo liso. O NO é liberado de alguns terminais axônicos, bem como de uma variedade de células epiteliais e endoteliais (dos vasos sanguíneos). Devido à sobrevida curta dessa molécula reativa, ela atua de maneira parácrina, influenciando apenas as células que estão muito próximas de seu local de liberação.

Alguns músculos lisos também podem responder por meio de contração quando são estirados. O estiramento abre canais iônicos regulados mecanicamente, levando à despolarização da membrana. A contração resultante opõe-se às forças que atuam para estirar o músculo.

Em qualquer dado momento, as células musculares lisas no corpo recebem numerosos sinais simultâneos. O estado de atividade contrátil que resulta depende da magnitude somada dos sinais que promovem a contração *versus* os que promovem relaxamento. Este é um exemplo clássico do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam de modo oposto.

Tipos de músculo liso

O músculo liso não forma um "músculo" no sentido do músculo esquelético (ver Figura 9.2). Em vez disso, as células musculares lisas estão dispostas de várias maneiras, formando frequentemente camadas extensas de tecido muscular dentro de um órgão, como o estômago, a bexiga urinária e muitos outros. Entretanto, usaremos o termo convencional "músculo liso" em todo este capítulo. A grande diversidade dos fatores passíveis de influenciar a atividade contrátil dos músculos lisos de vários órgãos dificultou a classificação das fibras musculares lisas. Entretanto, muitos músculos lisos podem ser divididos em dois grupos, com base nas características elétricas de sua membrana plasmática: os **músculos lisos unitários** e os **músculos lisos multiunitários.**

Músculo liso unitário. As células musculares em um músculo liso unitário sofrem atividade sincrônica, tanto elétrica quanto mecânica, isto é, o tecido muscular como um todo responde à estimulação como uma única unidade. Isso ocorre porque cada célula muscular é unida às fibras adjacentes por junções comunicantes, que possibilitam a propagação dos potenciais de ação que ocorrem em uma célula para outras células por correntes locais. Por conseguinte, a atividade elétrica que ocorre em qualquer parte dentro de um grupo de células musculares lisas unitárias pode ser conduzida para todas as outras células conectadas (**Figura 9.38**).

Algumas das células no músculo liso unitário são células marca-passo, que geram potenciais de ação de modo espontâneo. Esses potenciais de ação são conduzidos por meio de junções comunicantes para o restante das células, cuja maior parte não é capaz de atividade marca-passo.

Os nervos, os hormônios e os fatores locais podem alterar a atividade contrátil dos músculos lisos unitários utilizando a variedade de mecanismos previamente descritos para os músculos lisos em geral. A extensão da inervação desses tecidos musculares varia de modo considerável em diferentes órgãos. As terminações axônicas frequentemente são restritas às regiões do tecido muscular que contêm as células marca-passo. A atividade do tecido muscular como um todo pode ser controlada por meio da regulação da frequência dos potenciais de ação das células marca-passo.

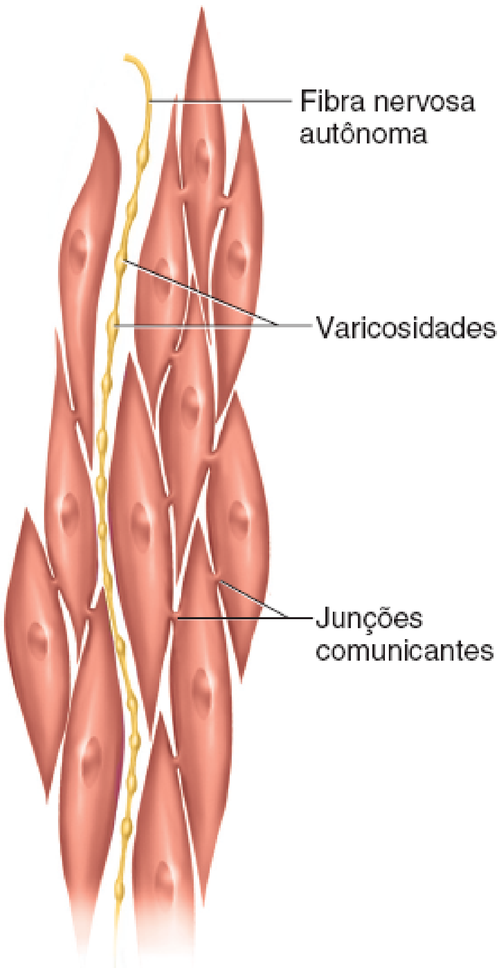


Figura 9.38 A inervação de um músculo liso unitário é frequentemente restrita a apenas algumas células no tecido. A atividade elétrica é conduzida de uma célula para outra através do tecido por meio das junções comunicantes existentes entre as células.

Outra característica dos músculos lisos unitários é o fato de que o estiramento do tecido muscular frequentemente pode induzir uma resposta contrátil. Em vários órgãos ocos – por exemplo, o estômago –, o estiramento dos músculos lisos nas paredes do órgão em consequência do aumento no volume de material presente no lúmen inicia uma resposta contrátil.

Os músculos lisos do trato intestinal, do útero e dos vasos sanguíneos de pequeno calibre fornecem exemplos de músculos lisos unitários.

Músculo liso multiunitário. Os músculos lisos multiunitários apresentam poucas junções comunicantes ou nenhuma. Cada célula responde de modo independente, e o tecido muscular comporta-se como múltiplas unidades. Os músculos lisos multiunitários são ricamente inervados por ramos do sistema nervoso autônomo. A resposta contrátil do tecido muscular como um todo depende do número de células musculares que são ativadas e da frequência da estimulação nervosa. Embora a estimulação do tecido muscular por neurônios induza algum grau de despolarização e uma resposta contrátil, não ocorrem potenciais de ação nas células da maioria dos músculos lisos multiunitários. Hormônios circulantes podem aumentar ou diminuir a atividade contrátil no músculo liso multiunitário, porém o estiramento não induz contração nesse tipo de músculo. Os músculos lisos das grandes vias respiratórias para os pulmões, das artérias de grande calibre e aqueles ligados aos pelos na pele são músculos lisos multiunitários.

9.10 Músculo cardíaco

O terceiro tipo geral de músculo, o músculo cardíaco, é encontrado apenas no coração. Embora muitos detalhes sobre o músculo cardíaco sejam discutidos no contexto do sistema circulatório no Capítulo 12, iremos apresentar aqui uma breve explicação de sua função e de que maneira pode ser comparado com o músculo esquelético e o músculo liso.

Estrutura celular do músculo cardíaco

O músculo cardíaco combina as propriedades do músculo tanto esquelético quanto liso. À semelhança do músculo esquelético, o músculo cardíaco possui uma aparência estriada, em virtude dos sarcômeros regularmente repetidos, compostos de filamentos espessos contendo miosina, que se interdigitam com filamentos finos contendo actina. A troponina e a tropomiosina também estão presentes nos filamentos finos e desempenham as mesmas funções que no músculo esquelético. As membranas celulares incluem um sistema de túbulos T e retículo sarcoplasmático carregado de Ca^{2+} associado. Entretanto, o mecanismo pelo qual essas membranas interagem para liberar o Ca^{2+} é diferente daquele observado no músculo esquelético, como será discutido brevemente.

À semelhança das células musculares lisas, as células musculares cardíacas individuais são relativamente pequenas (100 μm de comprimento e 20 μm de diâmetro) e, em geral, contêm um único núcleo. As células adjacentes estão unidas pelas suas extremidades, por estruturas denominadas **discos intercalares,** no interior dos quais se encontram desmossomos (ver Figura 3.9), que mantêm as células unidas e aos quais estão fixadas as miofibrilas (**Figura 9.39**). Dentro dos discos intercalares, há também junções comunicantes, que se assemelham àquelas encontradas no músculo liso unitário. As células musculares cardíacas também estão dispostas em camadas e circundam cavidades ocas – nesse caso, as câmaras cardíacas repletas de sangue. Quando o músculo nas paredes das câmaras cardíacas se contrai, ele atua como um punho que se cerra e exerce pressão no sangue dentro dele.

Acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco

À semelhança do músculo esquelético, a contração das células musculares cardíacas ocorre em resposta a um potencial de ação da membrana, que se propaga dos túbulos T; entretanto, os mecanismos que ligam essa excitação à geração de força exibem características dos músculos tanto esquelético quanto liso (**Figura 9.40**). A despolarização durante os potenciais de ação da célula muscular cardíaca deve-se, em parte, a um influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} especializados e regulados por voltagem. Esses canais de Ca^{2+}, conhecidos como **canais de Ca^{2+} do tipo L** (assim designados pela sua corrente de Longa duração), são versões modificadas dos receptores de di-hidropiridina (DHP), que atuam como o sensor de voltagem no acoplamento excitação-contração da célula muscular esquelética. Essa entrada de Ca^{2+} não apenas participa na despolarização da membrana plasmática e provoca um pequeno aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}, como também atua como deflagrador para a liberação de uma quantidade muito maior de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático. Isso ocorre porque os receptores de rianodina nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático cardíaco são canais de Ca^{2+}; em vez de serem abertos diretamente pela voltagem, como no músculo esquelético, eles são abertos pela ligação com o Ca^{2+} desencadeante no citosol. Uma vez que a concentração citosólica de Ca^{2+} tenha se elevado, a ativação dos filamentos finos, o ciclo das pontes cruzadas e a geração de força ocorrem pelos mesmos mecanismos básicos descritos para o músculo esquelético (ver Figuras 9.11 e 9.15).

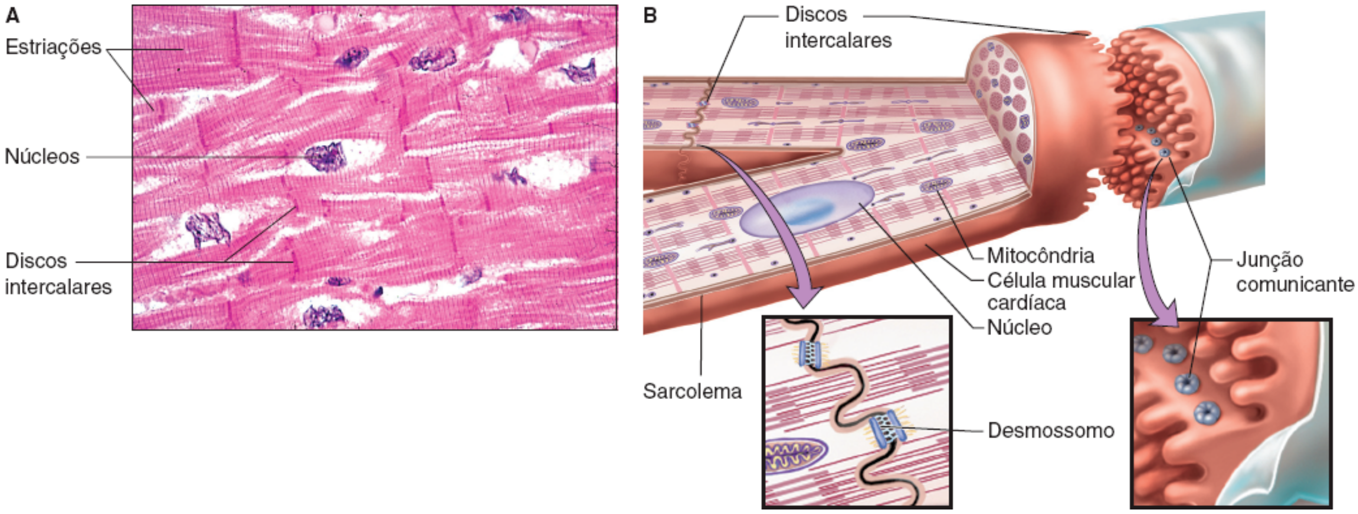


Figura 9.39 O músculo cardíaco. **A.** Micrografia de microscopia óptica. **B.** Células musculares cardíacas e discos intercalares.

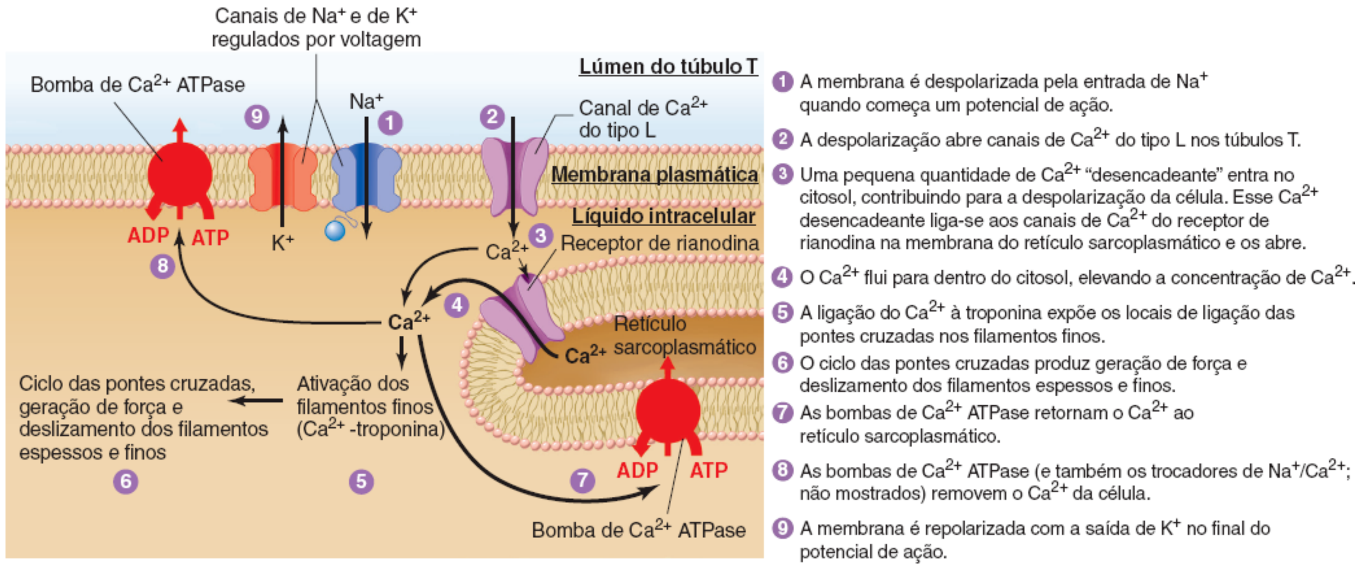


Figura 9.40 Acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco.

Por conseguinte, embora a maior parte do Ca^{2+} que inicia a contração do músculo cardíaco provenha do retículo sarcoplasmático, o processo – diferentemente daquele observado no músculo esquelético – depende do movimento do Ca^{2+} extracelular para dentro do citosol. A contração termina quando a concentração citosólica de Ca^{2+} é restaurada a seu valor de repouso original, extremamente baixo, por meio de bombas de Ca^{2+} ATPase ativas primárias no retículo sarcoplasmático e sarcolema e por contratransportadores de Na^{+}/Ca^{2+} no sarcolema. A quantidade de Ca^{2+} que retorna ao líquido extracelular e retículo sarcoplasmático corresponde exatamente às quantidades que entraram no citosol durante a excitação. Durante uma única contração espasmódica do músculo cardíaco em um indivíduo em repouso, a quantidade de Ca^{2+} que entra no citosol é apenas suficiente para expor cerca de 30% dos locais de fixação das pontes cruzadas sobre os filamentos finos. Entretanto, conforme descrito no Capítulo 12, a quantidade de Ca^{2+} liberada durante o acoplamento excitação-contração é modulada por hormônios e por neurotransmissores do sistema nervoso autônomo, permitindo uma variação na força das contrações do músculo cardíaco. Por conseguinte, as contrações do músculo cardíaco são graduadas de modo semelhante às contrações do músculo liso.

A duração prolongada da corrente dos canais de Ca^{2+} do tipo L está subjacente a uma importante característica desse tipo de músculo – o músculo cardíaco é incapaz de sofrer contrações tetânicas. Diferentemente do músculo esquelético, no qual o potencial de ação da membrana é extremamente breve (1 a 2 ms) e a geração de força dura muito mais (20 a 100 ms), o potencial de ação e a contração espasmódica no músculo cardíaco estão ambos prolongados em virtude da corrente de Ca^{2+} de longa duração (**Figura 9.41**). Como a membrana plasmática permanece refratária a estímulos adicionais enquanto estiver despolarizada (ver a Figura 6.22), não é possível iniciar múltiplos potenciais de ação cardíacos durante o tempo de duração de uma única contração espasmódica. Isso é de importância crítica para a função do coração como bomba oscilante, visto que ele precisa alternar entre o estado de relaxamento – e enchimento de sangue – e o estado de contração para a ejeção do sangue.

O que inicia os potenciais de ação no músculo cardíaco? Determinadas células musculares cardíacas especializadas exibem potenciais marca-passo, que geram potenciais de ação espontaneamente, de modo semelhante ao mecanismo descrito para o músculo liso na Figura 9.36A. Como as células cardíacas estão unidas por junções comunicantes, quando um potencial de ação é iniciado por uma célula marca-passo, ele se propaga rapidamente por todo o coração. Além de descrever a modulação da

liberação de Ca^{2+} e a força da contração, o Capítulo 12 também irá discutir como os hormônios e os neurotransmissores autônomos modificam a frequência de despolarização da célula marca-passo cardíaca e, assim, variam a frequência cardíaca.

O **Quadro 9.6** fornece um resumo e uma comparação das propriedades dos diferentes tipos de músculo.

SEÇÃO B | RESUMO

Estrutura do músculo liso

I. As células musculares lisas são fusiformes, carecem de estriações, possuem um único núcleo e são capazes de sofrer divisão celular. Elas contêm filamentos de actina e de miosina e contraem-se por um mecanismo de deslizamento de filamentos.

Contração do músculo liso e seu controle

I. Um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}, leva à ligação do Ca^{2+} pela calmodulina. Em seguida, o complexo Ca^{2+}-calmodulina liga-se à quinase da cadeia leve da miosina, ativando a enzima, que utiliza ATP para fosforilar a miosina do músculo liso. Somente a miosina fosforilada tem a capacidade de ligar-se à actina e de realizar o ciclo das pontes cruzadas.

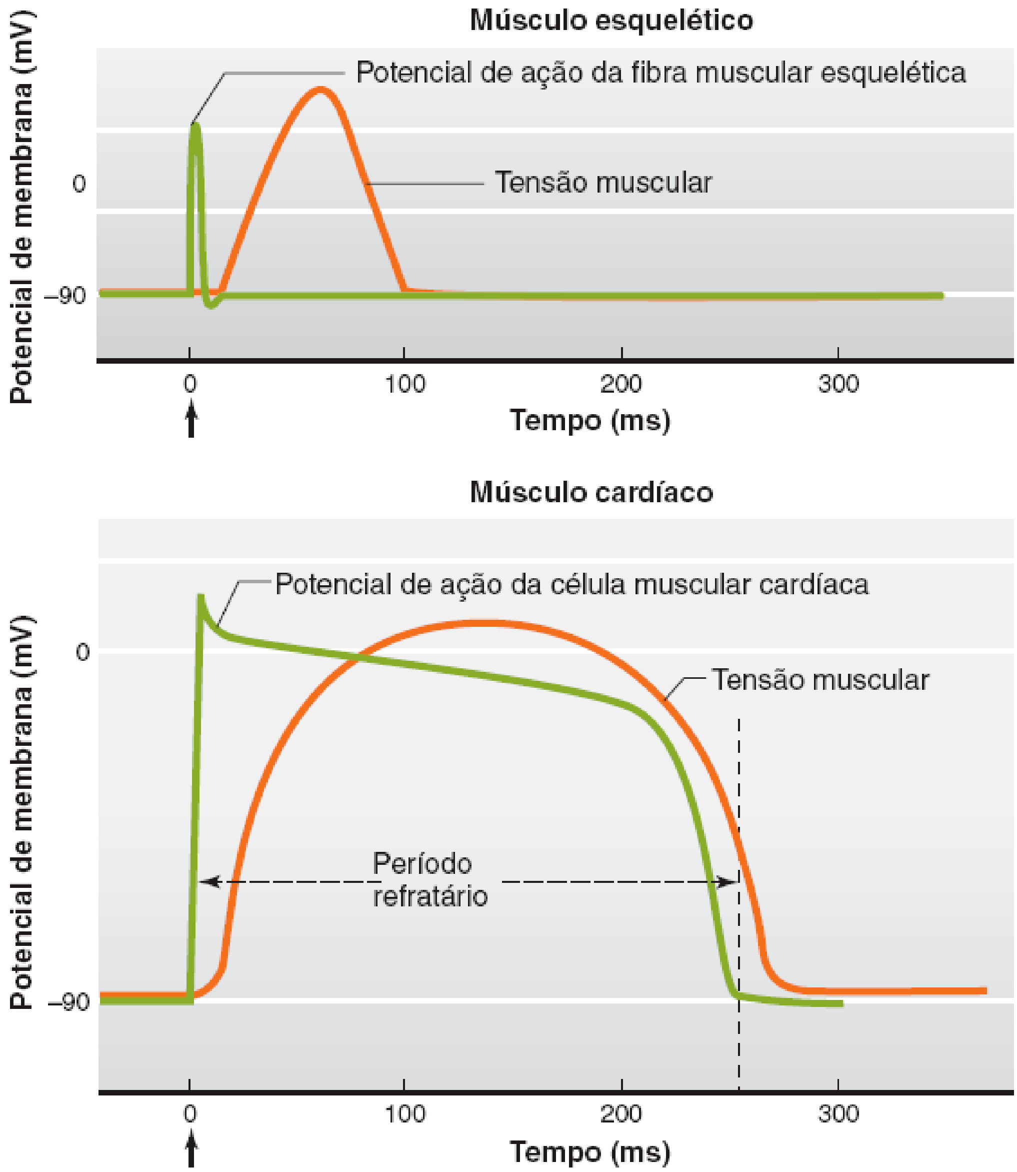


Figura 9.41 Sincronização dos potenciais de ação e da tensão espasmódica nos músculos esquelético e cardíaco. A tensão muscular (as unidades não são mostradas) não está representada na escala.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Experimentos de contração espasmódica de uma única fibra mostrados aqui foram gerados pela estimulação das membranas das células musculares até o limiar com um eletrodo com medição do potencial de ação e da força resultantes. Como os resultados iriam diferir se o Ca^{2+} fosse removido da solução extracelular logo antes da aplicação do estímulo elétrico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 9.6	Características das células musculares.			
	Músculo esquelético	**Músculo liso**		**Músculo cardíaco**
Característica		**Unitário**	**Multiunitário**	
Filamentos espessos e finos	Sim	Sim	Sim	Sim
Sarcômeros – padrão em bandas	Sim	Não	Não	Sim
Túbulos transversos	Sim	Não	Não	Sim
Retículo sarcoplasmático (RS)*	++++	+	+	++
Junções comunicantes entre as células	Não	Sim	Poucas	Sim
Origem do Ca^{2+} de ativação	RS	RS e extracelular	RS e extracelular	RS e extracelular
Local de regulação pelo Ca^{2+}	Troponina	Miosina	Miosina	Troponina
Velocidade de contração	Rápida-lenta	Muito lenta	Muito lenta	Lenta
Produção espontânea de potenciais de ação por marca-passos	Não	Sim	Não	Sim, em algumas células especializadas, porém a maioria não espontaneamente ativa
Tônus (baixos níveis de tensão mantida na ausência de estímulos externos)	Não	Sim	Não	Não
Efeito da estimulação nervosa	Excitação	Excitação ou inibição	Excitação ou inibição	Excitação ou inibição
Efeitos fisiológicos dos hormônios sobre a excitabilidade e a contração	Não	Sim	Sim	Sim
O estiramento da célula produz contração	Não	Sim	Não	Não

*O número de sinais (+) indica a quantidade relativa de retículo sarcoplasmático presente em determinado tipo de músculo.

II. A miosina do músculo liso apresenta uma baixa taxa de clivagem do ATP, resultando em uma velocidade de encurtamento muito mais lenta que a do músculo estriado. Entretanto, a tensão produzida por unidade de área transversal é equivalente àquela do músculo esquelético.

III. O retículo sarcoplasmático e o Ca^{2+} extracelular constituem duas fontes de íons cálcio do citosol, que iniciam a contração do músculo liso. A abertura dos canais de Ca^{2+} na membrana plasmática do músculo liso e no retículo plasmático, mediada por uma variedade de fatores, possibilita a entrada de íons cálcio no citosol.

IV. O aumento na concentração de Ca^{2+} do citosol como resultado da maioria dos estímulos não ativa todas as pontes cruzadas. Por conseguinte, a tensão do músculo liso pode ser aumentada por agentes que elevam a concentração citosólica de íons cálcio.

V. O Quadro 9.5 fornece um resumo dos tipos de estímulos capazes de iniciar a contração do músculo liso por meio da abertura ou do fechamento dos canais de Ca^{2+} na membrana plasmática ou no retículo sarcoplasmático.

VI. A maioria das células musculares lisas, porém nem todas, têm a capacidade de gerar potenciais de ação em sua membrana plasmática pela despolarização da membrana. A fase ascendente do potencial de ação do músculo liso é devido ao influxo de íons cálcio para dentro da célula por meio dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem.

VII. Alguns músculos lisos geram potenciais de ação de modo espontâneo, na ausência de qualquer impulso externo, devido a potenciais marca-passo na membrana plasmática, que despolarizam repetidamente a membrana até o limiar. As ondas lentas constituem um padrão de despolarização periódica e espontânea do potencial de membrana observado em algumas células marca-passo do músculo liso.

VIII. As células musculares lisas carecem de uma região de placa motora especializada. Diversas células musculares lisas podem ser influenciadas por neurotransmissores liberados das varicosidades em uma única terminação nervosa, e uma única célula muscular lisa pode ser influenciada por neurotransmissores de mais de um neurônio. Os neurotransmissores podem exercer efeitos excitatórios ou inibitórios sobre a contração do músculo liso.

IX. Os músculos lisos podem ser amplamente classificados como músculos lisos unitários ou multiunitários.

Músculo cardíaco

I. O músculo cardíaco combina características dos músculos esquelético e liso. À semelhança do músculo esquelético, o músculo cardíaco é estriado, e composto de miofibrilas com sarcômeros repetitivos, possui troponina em seus filamentos finos, apresenta túbulos T que conduzem potenciais de ação e cisternas terminais no retículo sarcoplasmático que armazenam o Ca^{2+}. À semelhança

do músculo liso, as células musculares cardíacas são pequenas e contêm um único núcleo; estão dispostas em camadas ao redor das cavidades ocas e estão conectadas por junções comunicantes.

II. O acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco envolve a entrada de uma pequena quantidade de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} do tipo L, o que desencadeia a abertura de receptores de rianodina que liberam maior quantidade de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. O Ca^{2+} ativa os filamentos finos e o ciclo das pontes cruzadas, como no músculo esquelético.

III. As contrações e os potenciais de ação cardíacos são prolongados, não ocorre tétano, e tanto a força quanto a frequência das contrações são moduladas por neurotransmissores autônomos e por hormônios.

IV. O Quadro 9.6 fornece um resumo e uma comparação das características dos músculos esquelético, liso e cardíaco.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Como a organização dos filamentos espessos e finos nas fibras musculares lisas difere daquela nas fibras musculares estriadas?
2. Compare os mecanismos pelos quais o aumento na concentração citosólica de Ca^{2+} inicia a atividade contrátil nas células musculares esqueléticas, lisas e cardíacas.
3. Quais são as duas fontes de Ca^{2+} que levam ao aumento do Ca^{2+} citosólico que desencadeia a contração no músculo liso?
4. Que tipos de estímulos podem desencadear um aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} nas células musculares lisas?
5. Que efeito tem um potencial marca-passo sobre uma célula muscular lisa?
6. De que maneira o controle neural da atividade do músculo liso difere daquele do músculo esquelético?
7. Descreva como um estímulo pode levar à contração de uma célula muscular lisa sem modificar o potencial da membrana plasmática.
8. Descreva as diferenças entre músculos lisos unitários e multiunitários.
9. Compare e contraste a fisiologia do músculo cardíaco com a do músculo esquelético e do músculo liso.
10. Explique por que o músculo cardíaco não pode sofrer contrações tetânicas.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

9.8 Estrutura do músculo liso

Corpos densos

9.9 Contração do músculo liso e seu controle

Estado bloqueado
Fosfatase da cadeia leve de miosina
Músculos lisos multiunitários
Músculos lisos unitários
Ondas lentas
Potencial marca-passo
Quinase da cadeia leve de miosina
Tônus do músculo liso
Varicosidades

9.10 Músculo cardíaco

Canais de Ca^{2+} do tipo L
Discos intercalares

CAPÍTULO 9

Estudo de caso clínico

Aumento perigoso da temperatura corporal em um menino durante a cirurgia



Um rapaz de 17 anos de idade está em uma mesa de cirurgia, submetido a um procedimento para reparo de fratura de mandíbula. Além de receber o anestésico local ***lidocaína*** (que bloqueia os canais de Na^+ regulados por voltagem e, portanto, a propagação do potencial de ação neuronal), estava respirando ***sevoflurano***, um anestésico geral inalatório que induz inconsciência. Com 1 h de cirurgia, o anestesista percebeu subitamente que a face do paciente estava vermelha, com formação de gotas de suor na fronte. Os monitores revelaram que a frequência cardíaca do paciente tinha quase duplicado desde o início do procedimento, com elevação significativa da temperatura corporal e concentração de dióxido de carbono no ar exalado. O cirurgião bucomaxilofacial relatou que os músculos da mandíbula do paciente haviam se tornado rígidos. O paciente estava exibindo todos os sinais de uma condição rara, porém fatal, denominada ***hipertermia maligna***, exigindo uma rápida intervenção para salvar a vida dele.

Reflita e revise 1

- Que alterações celulares podem ter levado à rigidez do músculo esquelético? (ver Figura 9.15.)

A maioria dos pacientes que sofrem hipertermia maligna herda uma mutação autossômica dominante de um gene localizado no cromossomo 19. Esse gene codifica os receptores de rianodina – os canais iônicos envolvidos na liberação de íons cálcio a partir do retículo sarcoplasmático no músculo esquelético. Embora os canais iônicos funcionem normalmente na maioria das circunstâncias, eles sofrem disfunção quando expostos a alguns tipos de anestésicos inalatórios ou a fármacos que despolarizam e bloqueiam as junções neuromusculares do músculo esquelético (como a succinilcolina). Em alguns casos, a disfunção só ocorre com a segunda exposição ao agente desencadeante.

Reflita e revise 2

- Quais são os mecanismos que normalizam o Ca^{2+} citosólico após a estimulação do músculo?

O mecanismo da hipertermia maligna está resumido na **Figura 9.42**; envolve uma abertura excessiva do canal receptor de rianodina, com liberação maciça de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático para o citosol das células musculares esqueléticas. A velocidade de liberação de Ca^{2+} ATPase é tão grande que as bombas de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático são incapazes de trabalhar rápido o suficiente para sequestrá-lo novamente. O excesso de Ca^{2+} resulta em ativação persistente do ciclo das pontes cruzadas e contração muscular e também estimula as proteases ativadas por Ca^{2+}, que degradam as proteínas musculares. O metabolismo do ATP pelas células musculares aumenta enormemente durante um episódio, com diversas consequências, algumas das quais serão discutidas de modo mais detalhado em capítulos posteriores:

- Ocorre depleção do ATP, fazendo com que as pontes cruzadas entrem no estado de rigidez; em consequência, ocorre desenvolvimento de rigidez muscular
- As células musculares precisam recorrer mais ao metabolismo anaeróbico para produzir ATP, visto que o oxigênio não pode ser liberado nos músculos rápido o suficiente para manter a produção aeróbica de ATP, de modo que os pacientes desenvolvem acidose láctica (acidificação do sangue, em virtude do acúmulo de ácido láctico; ver o Capítulo 3)

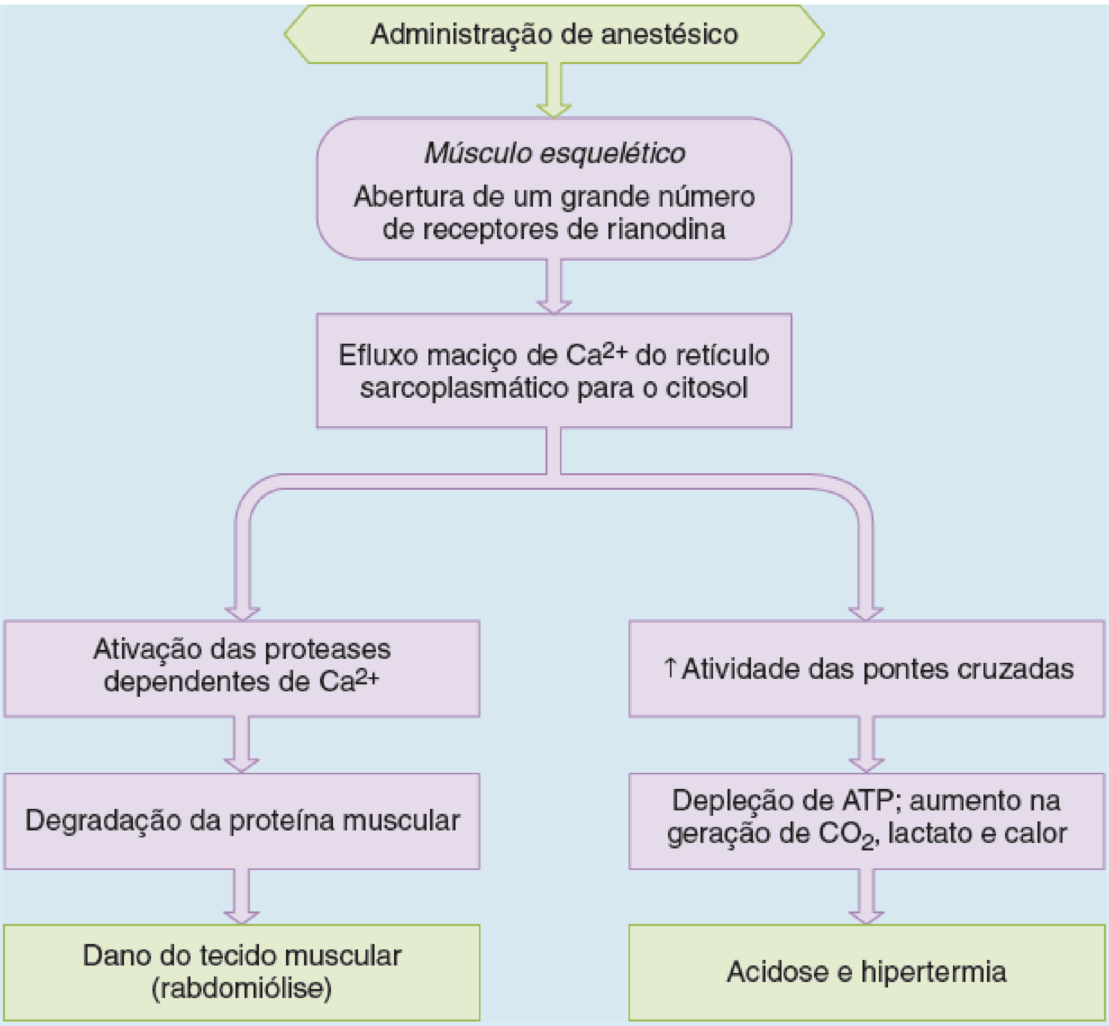


Figura 9.42 Sequência de eventos que levam a hipertermia maligna e dano muscular.

- Em consequência do metabolismo aumentado, a produção de CO_2 aumenta, produzindo ácido carbônico que contribui para a acidose (ver Capítulo 13)
- Os músculos geram uma enorme quantidade de calor como subproduto da degradação e produção de ATP, provocando a hipertermia que caracteriza essa condição
- O impulso para manter a homeostasia da temperatura corporal, pH e níveis de oxigênio e de dióxido de carbono desencadeia um aumento na frequência cardíaca para sustentar o aumento na velocidade da circulação sanguínea (ver Capítulo 12)
- Ocorrem rubor da pele (dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos) e sudorese para ajudar a dissipar o excesso de calor (ver Capítulo 16).

O anestesista interrompeu imediatamente o procedimento cirúrgico e, em seguida, substituiu o sevoflurano por oxigênio a 100% no tubo de respiração do paciente. A administração de uma alta concentração de oxigênio inspirado aumenta o aporte de oxigênio sanguíneo para ajudar os músculos a restabelecer a produção aeróbica de ATP. Em seguida, o paciente foi hiperventilado para ajudar a eliminar o excesso de CO_2 do corpo, e foram colocadas bolsas de gelo sobre o corpo para impedir qualquer elevação adicional da temperatura. Foram também administradas múltiplas injeções de dantroleno até observar o aparecimento de melhora de sua condição. O ***dantroleno***, um fármaco originalmente desenvolvido como relaxante muscular, bloqueia o fluxo de Ca^{2+} através do receptor de rianodina. Desde a sua introdução como tratamento, a taxa de mortalidade da hipertermia maligna diminuiu de mais de 70% para cerca de 5%.

O rapaz foi transferido para a unidade de terapia intensiva, e a sua condição foi rigorosamente monitorada. Os exames laboratoriais revelaram níveis sanguíneos elevados de H^+, K^+, Ca^{2+}, creatinoquinase e mioglobina, que são todos liberados durante a rápida degradação do tecido muscular (uma condição denominada ***rabdomiólise***). Entre os perigos enfrentados por esses pacientes, destacam-se a disfunção das células cardíacas e de outras células excitáveis, devido aos níveis anormais de pH e eletrólitos, e insuficiência renal, em consequência da carga maciça de produtos de degradação liberados pelas células musculares lesionadas. No decorrer dos próximos dias, houve melhora na condição do paciente e normalização da bioquímica do sangue. Devido ao rápido reconhecimento e a medidas tomadas pela equipe médica, o paciente só apresentou dor muscular nas semanas seguintes, porém sem lesão duradoura dos órgãos vitais.

A hipertermia maligna apresenta uma incidência relativamente baixa, de cerca de uma em 15.000 crianças e um em 50.000 adultos. Entretanto, em virtude de sua natureza potencialmente letal, tornou-se prática comum avaliar o risco de determinado paciente de desenvolver essa condição. Embora a prova definitiva de hipertermia maligna possa ser obtida por meio de biopsia muscular e avaliação de sua resposta a anestésicos, o teste é invasivo e apenas disponível em alguns laboratórios clínicos, de modo que ele não é habitualmente realizado. O risco é mais comumente avaliado pela obtenção de uma história detalhada, incluindo se o paciente ou um parente genético já sofreu alguma reação adversa a anestésico. Mesmo se a história familiar for negativa, a equipe cirúrgica precisa dispor de dantroleno e estar preparada. Com os avanços realizados na compreensão da base genética dessa doença, é provável que, algum dia, seja desenvolvido um teste de triagem genética confiável para a hipertermia maligna.

Termos clínicos: dantroleno, lidocaína, hipertermia maligna, rabdomiólise, sevoflurano

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual é a afirmativa *falsa* sobre a estrutura do músculo esquelético?
   a. Uma miofibrila é composta de múltiplas fibras musculares.
   b. Os músculos esqueléticos são, em sua maioria, inseridos a ossos por meio de tendões de tecido conjuntivo.
   c. Cada extremidade de um filamento espesso é circundada por seis filamentos finos.
   d. Uma ponte cruzada é uma parte da molécula de miosina.
   e. Os filamentos finos contêm actina, tropomiosina e troponina.

2. Qual é a opção correta sobre um sarcômero do músculo esquelético?
   a. São encontradas linhas M no centro da banda I.
   b. A banda I é o espaço entre uma linha Z e a seguinte.
   c. A zona H é a região onde ocorre sobreposição dos filamentos espessos e finos.
   d. As linhas Z são encontradas no centro da banda A.
   e. A largura da banda A é igual ao comprimento de um filamento espesso.

3. Quando uma fibra muscular esquelética sofre contração isotônica concêntrica,
   a. As linhas M permanecem afastadas na mesma distância.
   b. As linhas Z aproximam-se das extremidades das bandas A.
   c. As bandas A tornam-se mais curtas.
   d. As bandas I tornam-se mais largas.
   e. As linhas M movem-se mais próximo da extremidade da banda A.

4. Durante o acoplamento excitação-contração em uma fibra muscular esquelética,
   a. A Ca^{2+} ATPase bombeia Ca^{2+} para dentro do túbulo T.
   b. Os potenciais de ação propagam-se ao longo da membrana do retículo sarcoplasmático.
   c. O Ca^{2+} entra no citosol por meio dos receptores de di-hidropiridina (DHP).
   d. Os receptores de DHP desencadeiam a abertura de canais de Ca^{2+} receptores de rianodina nas cisternas terminais.
   e. A acetilcolina abre o canal receptor de DHP.

5. Por que o período de latência é mais longo durante uma contração espasmódica isotônica de uma fibra muscular esquelética do que durante uma contração espasmódica isométrica?
   a. O acoplamento excitação-contração é mais lento durante uma contração espasmódica isotônica.
   b. Os potenciais de ação propagam-se mais lentamente quando a fibra está se encurtando, de modo que é necessário um período adicional para ativar toda a fibra.
   c. Além do tempo necessário para o acoplamento excitação-contração, é necessário um tempo adicional para a fixação de um número suficiente de pontes cruzadas de modo que a tensão na fibra muscular seja maior do que a carga.
   d. A fadiga se estabelece muito mais rapidamente durante as contrações isotônicas, e, quando o músculo está fatigado, as pontes cruzadas movem-se muito mais lentamente.
   e. O período de latência é mais longo, visto que as contrações espasmódicas isotônicas só ocorrem nas fibras musculares lentas (tipo I).

6. O que impede a queda da concentração de ATP na fibra muscular durante os primeiros segundos de uma contração intensa?
   a. Como as pontes cruzadas estão pré-energizadas, não há necessidade de ATP até que vários ciclos das pontes cruzadas tenham sido completados.
   b. O ADP é rapidamente convertido de volta em ATP pelo fosfato de creatina.
   c. A glicose é metabolizada na glicólise, produzindo grandes quantidades de ATP.
   d. As mitocôndrias começam imediatamente a fosforilação oxidativa.
   e. Os ácidos graxos são rapidamente convertidos em ATP pela glicólise oxidativa.

7. O que caracteriza corretamente um tipo de fibra muscular esquelética "oxidativa rápida"?
   a. Poucas mitocôndrias e um alto conteúdo de glicogênio.
   b. Uma baixa taxa de miosina ATPase e poucos capilares circundantes.
   c. Baixa atividade das enzimas glicolíticas e velocidade de contração intermediária.
   d. Alto conteúdo de mioglobina e atividade intermediária das enzimas glicolíticas.
   e. Pequeno diâmetro das fibras e início rápido da fadiga.

8. Qual afirmativa é *falsa* sobre a estrutura do músculo liso?
   a. O filamento fino não inclui a proteína reguladora troponina.
   b. Os filamentos espessos e finos não estão organizados em sarcômeros.
   c. Os filamentos espessos estão ancorados aos corpos densos, em lugar das linhas Z.
   d. As células possuem um único núcleo.
   e. Os músculos lisos unitários possuem junções comunicantes que conectam as células individuais.

9. A função da quinase da cadeia leve da miosina no músculo liso consiste em
   a. Ligar-se aos íons cálcio para iniciar o acoplamento excitação-contração.
   b. Fosforilar as pontes cruzadas, impulsionando, assim, a sua ligação ao filamento fino.
   c. Clivar o ATP para fornecer a energia para a força de movimento do ciclo das pontes cruzadas.
   d. Desfosforilar as cadeias leves de miosina da ponte cruzada, relaxando, assim, o músculo.
   e. Bombear o Ca^{2+} do citosol de volta ao retículo sarcoplasmático.

10. O músculo liso unitário difere do músculo liso multiunitário por que
   a. A velocidade de contração do músculo unitário é lenta, enquanto a do músculo multiunitário é rápida.
   b. O músculo unitário possui túbulos T, o que não ocorre com o músculo multiunitário.
   c. Os músculos unitários não são inervados por nervos autônomos.
   d. O músculo unitário contrai quando estirado, o que não ocorre com o músculo multiunitário.
   e. O músculo unitário não produz potenciais de ação de modo espontâneo, o que ocorre com o músculo multiunitário.

11. Qual das seguintes afirmativas descreve uma semelhança entre as células musculares cardíacas e lisas?
   a. Uma contração é sempre precedida de um potencial de ação.
   b. A maior parte do Ca^{2+} que ativa a contração provém do líquido extracelular.
   c. Os potenciais de ação são gerados por ondas lentas.
   d. Existe um sistema extenso dos túbulos T.
   e. A liberação de Ca^{2+} e a força da contração são graduadas.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Qual das seguintes opções corresponde ao estado da miosina (M) em condições de repouso e na rigidez cadavérica? (a) M · ATP (b) M · ADP · P_i (c) A · M · ADP · P_i (d) A · M *Dica:* ver a Figura 9.15 para orientação.

2. Quando uma pequena carga é fixada a um músculo esquelético que, em seguida, é estimulado tetanicamente, o músculo levanta a carga em contração isotônica até uma determinada distância, porém, em seguida, para de se encurtar e entra em um estado de contração isométrica. Com uma carga mais pesada, a distância é encurtada antes de entrar em uma contração isométrica. Explique esses limites de encurtamento em termos da relação comprimento-tensão do músculo. *Dica:* ver Figura 9.21.

3. Que condições irão produzir a tensão máxima em uma fibra muscular esquelética? *Dica:* consultar novamente as Figuras 9.20 e 9.21.

4. Um músculo esquelético frequentemente pode manter um nível moderado de tensão ativa por longos períodos de tempo, embora muitas de suas fibras se tornem fatigadas. Explique. *Dica:* considere como as novas unidades motoras são recrutadas.

5. Se o fluxo sanguíneo para um músculo esquelético fosse acentuadamente reduzido, que tipos de unidades motoras iriam sofrer mais rapidamente uma acentuada redução nessa capacidade de produzir ATP para a contração muscular? Por quê? *Dica:* considere os três tipos de fibras musculares esqueléticas descritas nas Figuras 9.24 e 9.25.

6. Em consequência de um acidente de automóvel, 50% das fibras musculares no músculo bíceps de um paciente foram destruídos. Dez meses depois, o músculo bíceps era capaz de gerar 80% de sua força original. Descreva as alterações que ocorreram no músculo lesionado que possibilitaram a sua recuperação. *Dica:* consulte a Seção 9.6, "Adaptação do músculo ao exercício".

7. No laboratório, se um músculo esquelético isolado for colocado em uma solução contendo íons cálcio, o músculo irá se contrair quando estimulado (a) diretamente pela despolarização de sua membrana ou (b) pela estimulação nervosa do músculo? O que ocorreria se fosse um músculo liso? *Dica:* lembre-se do papel desempenhado pelo Ca^{2+} na liberação de neurotransmissores.

8. Alguns tumores endócrinos secretam um hormônio que leva à elevação das concentrações de Ca^{2+} no líquido extracelular. Como isso poderia afetar o músculo cardíaco? *Dica:* considere os canais de Ca^{2+} e a relação entre o Ca^{2+} e a despolarização nas células musculares cardíacas.

9. Se uma única contração espasmódica de uma fibra muscular esquelética durar 40 ms, que frequência de estimulação do potencial de ação (potenciais de ação por segundo) precisa ser ultrapassada para produzir um tétano não fundido? *Dica:* considere quantos ciclos de contração espasmódica por segundo ocorreriam nessa fibra.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Algumas células musculares cardíacas são especializadas para atuar como células marca-passo que geram potenciais de ação a intervalos regulares. A estimulação por neurotransmissores simpáticos aumenta a frequência de potenciais de ação gerados, enquanto a estimulação parassimpática reduz a frequência. Qual dos princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1 é mais bem demonstrado por essas ações?
2. Um dos princípios gerais da fisiologia estabelece que *os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física.* A lei química de ação das massas estabelece que a velocidade de uma reação química irá diminuir quando houver acúmulo na concentração dos produtos da reação. Como esse princípio pode ser aplicado como fator contribuinte para a fadiga muscular?
3. Explique como o processo de acoplamento excitação-contração do músculo esquelético demonstra o princípio geral de fisiologia segundo o qual *ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares.*

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 9.5

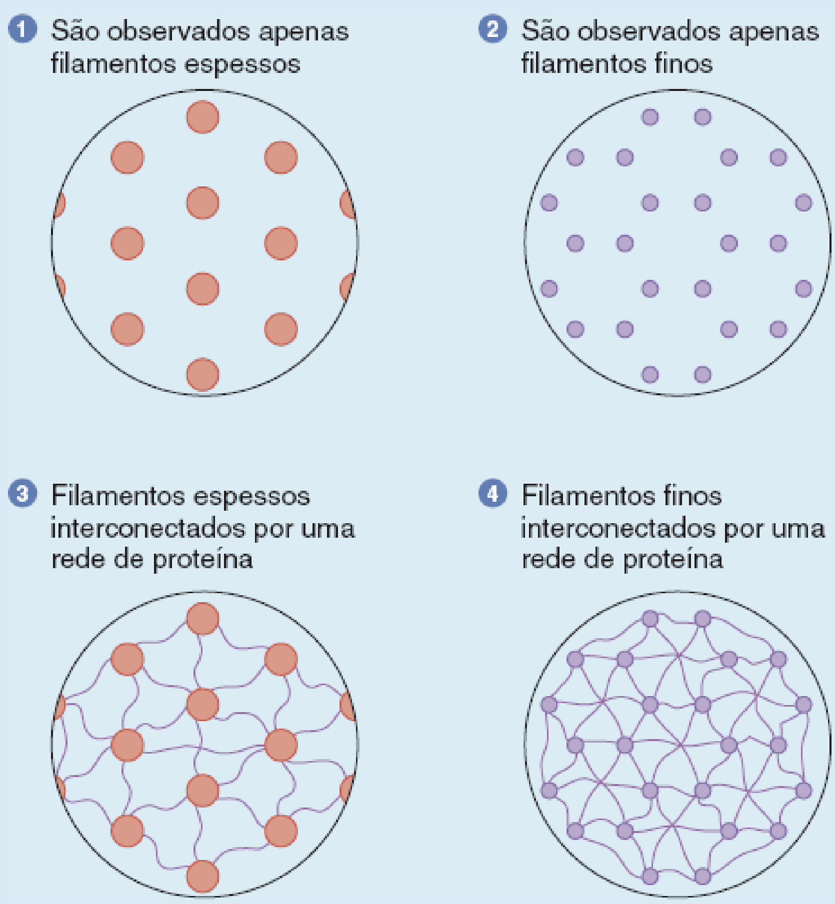


Figura 9.8 O controle neural da atividade muscular esquelética fornece um exemplo clássico das funções coordenadas de dois sistemas de órgãos: o sistema nervoso e o sistema musculoesquelético. Os neurônios motores não desempenham nenhuma função intrínseca, e o músculo esquelético é incapaz de funcionar sem impulsos dos neurônios motores. Juntos, os neurônios motores e o músculo esquelético trabalham para gerar e coordenar o movimento. É interessante assinalar que isso também é um exemplo de uma *exceção* ao princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam de modo oposto. Em nível da célula muscular, a contração do músculo esquelético encontra-se apenas sob controle excitatório.

Figura 9.9 A corrente de Na^+ predomina quando os canais receptores de ACh estão abertos, visto que existe um grande gradiente de difusão para dentro e, no potencial de repouso da membrana da célula muscular, um grande gradiente elétrico de influxo. Embora o gradiente de difusão para a saída de K^+ da célula seja grande, o gradiente elétrico opõe-se na verdade a seu movimento para fora da célula. Ver Figura 6.12.

Figura 9.12 A estrutura de uma célula muscular determina a sua função. Por exemplo, os túbulos T facilitam a propagação da excitação elétrica que é necessária para que ocorra contração. As ligações estruturais existentes entre o retículo sarcoplasmático e os túbulos T possibilitam o aumento da concentração citosólica de Ca^{2+} que atua para expor a actina, de modo que ela possa se ligar à miosina. O arranjo estrutural da troponina e da tropomiosina ao longo do comprimento das moléculas de

actina regula a disponibilidade da actina para a sua ligação à miosina. Por fim, a estrutura da própria molécula de miosina determina a sua função, devido à presença e à forma das pontes cruzadas. A ocorrência de distúrbios em qualquer um desses elementos estruturais pode levar a uma perturbação significativa na função normal do músculo.

Figura 9.14 As mudanças na largura das bandas I e na zona H seriam as mesmas, porém os sarcômeros não iriam deslizar para a linha Z fixa no lado direito do diagrama. Iriam sofrer encurtamento uniforme e tracionar ambas as linhas Z externas para a linha Z do centro.

Figura 9.15 Enquanto houver disponibilidade de ATP, o ciclo das pontes cruzadas irá prosseguir de modo contínuo, independentemente da presença de Ca^{2+}.

Figura 9.16 O peso no experimento isotônico é de aproximadamente 14 mg. Isso pode ser calculado pela determinação do momento em que a carga isotônica começa a se mover no gráfico inferior (aproximadamente 12 ms); em seguida, utilizando o gráfico superior, pode-se avaliar a quantidade de tensão, gerada pela fibra nesse momento específico.

Figura 9.18 A velocidade de hidrólise do ATP determina a velocidade com que são completados os ciclos das pontes cruzadas. O aumento da carga sobre uma ponte cruzada diminui a velocidade de seu movimento através do movimento de força do ciclo, diminuindo a taxa de hidrólise do ATP e a velocidade de encurtamento.

Figura 9.20 O músculo cardíaco é incapaz de sofrer contrações tetânicas. Depois de cada contração, o coração precisa relaxar e encher-se de sangue antes de sofrer nova contração. Se o coração sofresse contração tetânica, isso significaria a parada de seus batimentos.

Figura 9.21 A tensão passiva em 150% do comprimento muscular será de cerca de 35% da tensão isométrica máxima (ver a curva vermelha). Quando estimulada nesse comprimento, a tensão ativa desenvolvida será de 35% adicionais (ver a curva verde). Por conseguinte, a tensão total medida seria aproximadamente 70% da tensão tetânica isométrica máxima.

Figura 9.25 As fibras musculares que contêm a isoforma lenta da miosina sofrem contração e hidrolisam o ATP de modo relativamente lento. Por conseguinte, sua necessidade de ATP pode ser satisfeita por mecanismos aeróbicos/oxidativos que, embora sejam lentos, são extremamente eficientes (produção de 38 ATP por molécula de glicose, com água e dióxido de carbono como produtos de degradação – ver o Capítulo 3). Não seria eficiente que uma fibra lenta produzisse o seu ATP predominantemente por glicólise, um processo que é extremamente rápido e relativamente ineficiente (apenas 2 ATP por glicose e ácido láctico como produto de degradação).

Figura 9.29 A força que atua para cima sobre o antebraço ($85 \times 5 = 425$) seria menor do que a força que atua para baixo ($10 \times 45 = 450$), de modo que o músculo iria sofrer uma contração por alongamento (excêntrica), e o peso iria se mover para o solo.

Figura 9.30 O objeto iria se mover nove vezes mais rapidamente do que o bíceps no mesmo espaço de tempo, ou 18 cm/s.

Figura 9.41 O experimento com o músculo esquelético teria o mesmo aspecto. Os íons cálcio para a contração no músculo esquelético provêm do retículo sarcoplasmático. (*Nota:* Se o estímulo fosse aplicado através de um neurônio motor, a falta de Ca^{2+} externo teria impedido a exocitose de ACh, e não teria ocorrido nenhum potencial de ação ou contração na célula muscular esquelética.) A remoção do Ca^{2+} extracelular no experimento com músculo cardíaco iria eliminar tanto o platô prolongado do potencial de ação quanto a contração. Embora a maior parte do Ca^{2+} que ativa a contração também provenha do retículo sarcoplasmático no músculo cardíaco, a sua liberação é desencadeada pela entrada de Ca^{2+} do líquido extracelular através dos canais do tipo L durante o potencial de ação.

CAPÍTULO 10

Controle do Movimento do Corpo



Acompanhar o trajeto de uma bola de tênis e arremessá-la exigem um sistema sofisticado de controle motor.

Os capítulos anteriores descreveram a estrutura e as funções complexas do sistema nervoso (Capítulos 6 a 8) e dos músculos esqueléticos (Capítulo 9). Neste capítulo, aprenderemos como esses sistemas interagem para iniciar e controlar os movimentos corporais. Considere os eventos associados para alcançar e segurar um objeto. O tronco inclina-se em direção ao objeto, e o punho, o cotovelo e o ombro são estendidos (retificados) e estabilizados para sustentar o peso do braço e da mão, bem como o do objeto. Os dedos são estendidos para alcançar o entorno do objeto e, em seguida, flexionados para segurá-lo. O grau de extensão dependerá do tamanho do objeto, e a força da flexão, de seu peso e de sua consistência (p. ex., segura-se um ovo com menos força do que uma pedra). Durante todos esses eventos, o corpo mantém a postura vertical e o equilíbrio, apesar de sua mudança contínua de posição.

Conforme descrito no Capítulo 9, as unidades estruturais para esses movimentos – assim como para todos os movimentos – são unidades motoras, cada uma delas compreendendo um neurônio motor, juntamente com todas as fibras musculares esqueléticas inervadas por esse neurônio. Os neurônios motores constituem a via comum final para fora do sistema nervoso central, visto que todas as influências neurais sobre o músculo esquelético convergem para os neurônios motores e apenas podem afetar o músculo esquelético através deles. Todos os neurônios motores que suprem determinado músculo constituem o **grupo de neurônios motores** para o músculo em questão. Os corpos celulares do grupo para determinado músculo estão próximos uns dos outros, seja no corno ventral da medula espinal, seja do tronco encefálico.

Dentro do tronco encefálico ou da medula espinal, as terminações axônicas de muitos neurônios fazem sinapse sobre um neurônio motor para controlar sua atividade. A precisão e a velocidade das ações normalmente coordenadas são produzidas por um equilíbrio entre impulsos excitatórios e inibitórios nos neurônios motores. Por exemplo, se o impulso sináptico inibitório para determinado neurônio motor for retirado, o impulso excitatório para esse neurônio não sofrerá oposição, e o disparo do neurônio motor aumentará, resultando em contração aumentada. É importante perceber que os movimentos – até mesmo movimentos simples, como a flexão de um dedo da mão – raramente são realizados apenas por um único músculo. Os movimentos corporais ocorrem por meio da ativação, em uma sequência precisa, de muitas unidades motoras em vários músculos.

Este capítulo trata dos impulsos neurais inter-relacionados que convergem sobre neurônios motores para controlar a sua atividade e também destaca vários dos princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1. Em todo o capítulo, a sinalização ao longo de neurônios individuais e dentro de complexas redes neurais demonstra o princípio geral de fisiologia segundo o qual o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos. Os impulsos para os neurônios motores podem ser excitatórios ou inibitórios, fornecendo um bom exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição. Por fim, o desafio de manter a postura e o equilíbrio contra a gravidade relaciona-se com o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Em primeiro lugar, apresentamos um modelo geral de como o sistema motor funciona e, em seguida, descreveremos detalhadamente cada componente desse modelo. É preciso ter em mente que muitas das contrações executadas pelos músculos esqueléticos – particularmente os envolvidos na sustentação da postura – são isométricas (Capítulo 9). Essas contrações isométricas servem para estabilizar partes do corpo, não para movê-las; são, porém, incluídas nessa discussão por ser essenciais no controle global dos movimentos corporais. ■

10.1 Hierarquia do controle motor

Pode-se considerar que os neurônios envolvidos no controle dos músculos esqueléticos são organizados de maneira hierárquica, em que cada nível da hierarquia tem uma determinada tarefa no controle motor (**Figura 10.1**). Para iniciar um movimento planejado de modo consciente, uma intenção geral, como “pegar um suéter”, “assinar um documento” ou “atender ao telefone”, é gerada no nível mais alto da hierarquia do controle motor. Esses centros superiores incluem muitas regiões do encéfalo (descritas detalhadamente adiante), incluindo áreas sensorimotoras e outras envolvidas na memória, nas emoções e na motivação.

A informação é transmitida a partir desses neurônios de “comando” nos centros superiores para partes do encéfalo que constituem o nível intermediário de hierarquia do controle motor. As estruturas do nível intermediário especificam as posturas e movimentos necessários para a execução da ação planejada. No exemplo de pegar um suéter, estruturas do nível hierárquico intermediário coordenam os comandos que inclinam o corpo, estendem o braço e a mão na direção do suéter e deslocam o peso do corpo para manter o equilíbrio. As estruturas hierárquicas do nível intermediário estão localizadas em partes do córtex cerebral, bem como no cerebelo, nos núcleos subcorticais e no tronco encefálico (ver Figura 10.1 e **Figura 10.2**). Essas estruturas possuem interconexões extensas, conforme indicado pelas setas na Figura 10.1.

À medida que os neurônios no nível intermediário de hierarquia recebem impulsos provenientes dos neurônios de comando, eles recebem simultaneamente informações aferentes dos receptores existentes nos músculos, nos tendões, nas articulações e na pele, bem como do aparelho vestibular e dos olhos. Esses sinais aferentes transmitem a informação para os neurônios do nível intermediário sobre as posições iniciais das partes do corpo que são “comandadas” a se mover. Eles também transmitem informações sobre a natureza do espaço fora do corpo onde irá ocorrer o movimento. Neurônios do nível intermediário da hierarquia integram toda essa informação aferente com os sinais provenientes dos neurônios de comando para criar um **programa motor** – definido como o padrão de atividade neural necessária para a execução correta do movimento desejado. A

importância das vias sensoriais no planejamento dos movimentos é demonstrada pelo fato de que, quando essas vias estão comprometidas, o indivíduo apresenta não apenas déficits sensoriais, mas também movimentos voluntários lentos e descoordenados.

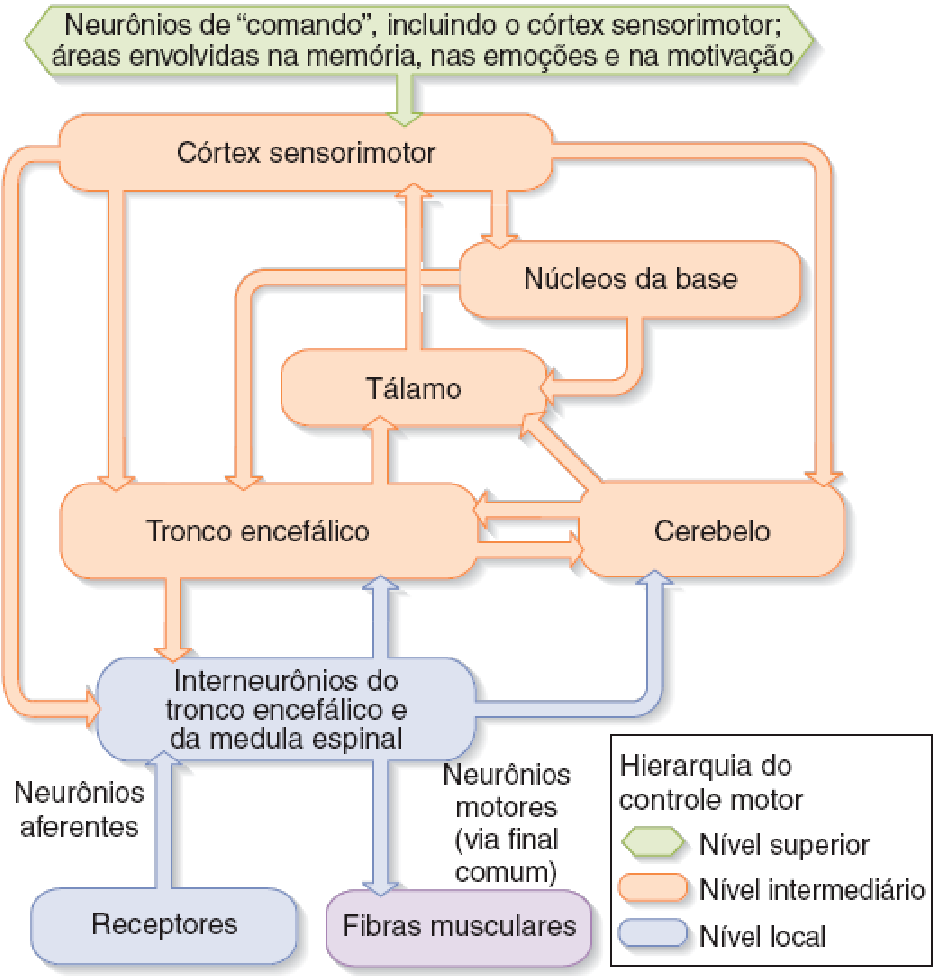


Figura 10.1 Organização hierárquica simplificada dos sistemas neurais que controlam o movimento corporal. Os neurônios motores controlam todos os músculos esqueléticos do corpo. O córtex sensorimotor inclui partes do córtex cerebral que atuam em conjunto para controlar a atividade dos músculos esqueléticos. O nível intermediário da hierarquia também recebe impulsos do aparelho vestibular e dos olhos (não mostrados na figura).

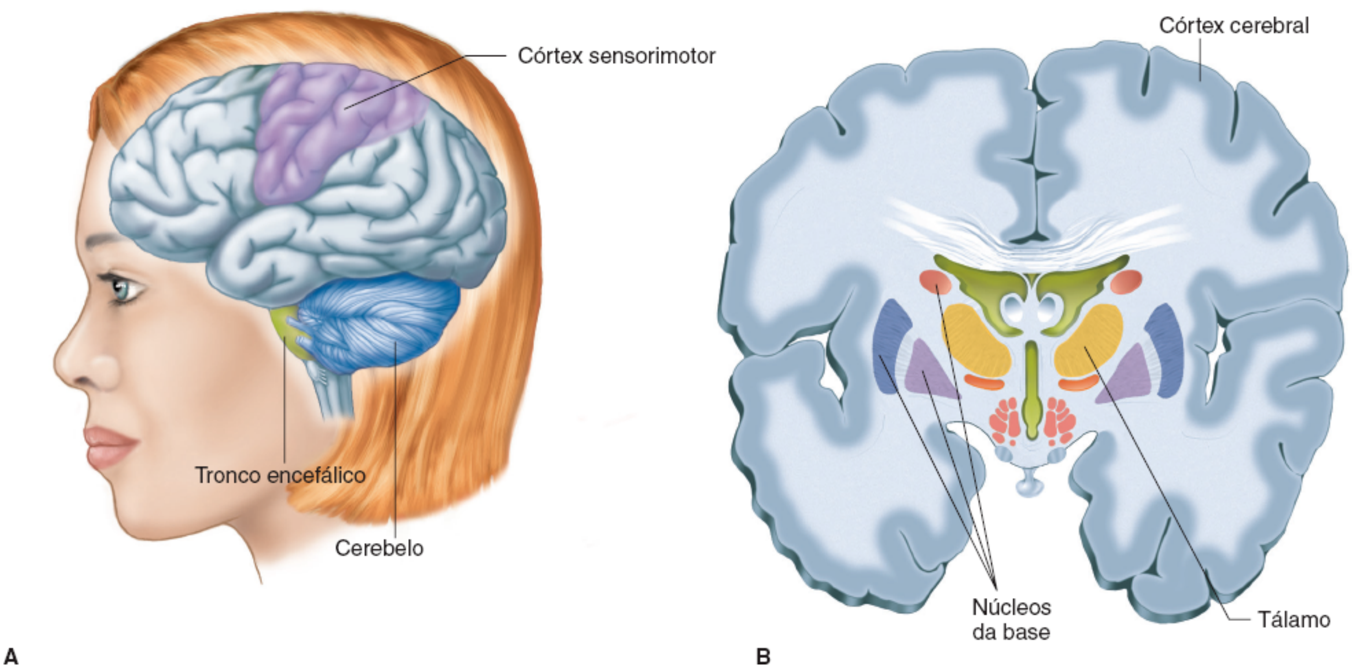


Figura 10.2 A. Vista lateral do encéfalo, mostrando três dos cinco componentes do nível intermediário da hierarquia do controle motor. (A Figura 10.10 mostra detalhes do córtex sensorimotor.) **B.** Corte transversal do encéfalo, mostrando o córtex cerebral, o tálamo e os

núcleos da base.

A informação determinada pelo programa motor é transmitida por meio de **vias descendentes** até o nível local de hierarquia do controle motor. Nesse local, os axônios dos neurônios motores que se projetam para os músculos emergem do tronco encefálico ou da medula espinal. O nível local da hierarquia inclui neurônios aferentes, neurônios motores e interneurônios. Os neurônios do nível local determinam exatamente quais neurônios motores serão ativados para executar a ação desejada e quando isso ocorrerá. Na Figura 10.1, observe que as vias descendentes para o nível local originam-se apenas no córtex sensorimotor e no tronco encefálico. O termo **córtex sensorimotor** é o usado para incluir todas as partes do córtex cerebral que atuam em conjunto para controlar o movimento muscular. Outras áreas do encéfalo, notavelmente os núcleos da base (também designados como gânglios da base), o tálamo e o cerebelo, exercem seus efeitos sobre o nível local apenas indiretamente por meio das vias descendentes provenientes do córtex cerebral e do tronco encefálico.

Os programas motores são continuamente ajustados durante a realização da maioria dos movimentos. Quando o programa motor inicial começa e a ação passa a ser executada, regiões do encéfalo no nível intermediário da hierarquia continuam recebendo uma corrente constante de informações aferentes atualizadas sobre os movimentos que estão ocorrendo. A informação aferente sobre a posição do corpo e suas partes no espaço é denominada **propriocepção.** Por exemplo, suponhamos que o suéter que você está pegando esteja úmido e mais pesado do que o esperado, de modo que a força da contração muscular inicialmente determinada não é suficiente para levantá-lo. Quaisquer discrepâncias entre os movimentos planejados e os reais são detectadas, são determinadas as correções do programa, as quais são transmitidas para o nível local da hierarquia e dos neurônios motores. Circuitos de reflexos atuando inteiramente no nível local também são importantes para refinar os movimentos que estão sendo realizados. Por conseguinte, alguns impulsos proprioceptivos são processados e influenciam os movimentos em execução sem nunca alcançar o nível de percepção consciente.

Se um movimento complexo for repetido com frequência, ocorre aprendizagem, e o movimento torna-se uma habilidade. Nesse caso, a informação inicial proveniente do nível hierárquico intermediário torna-se mais acurada, e é preciso fazer menos correções. Os movimentos realizados em alta velocidade sem preocupação com o controle fino são executados apenas de acordo com o programa motor inicial.

O **Quadro 10.1** fornece um resumo das estruturas e funções da hierarquia do controle motor.

Ações voluntárias e involuntárias

Tendo em vista tal base neuroanatômica altamente interconectada e complicada para o sistema motor, é difícil utilizar a expressão **movimento voluntário** com qualquer precisão real. Entretanto, essa expressão será usada com relação às ações que apresentam as seguintes características: (1) o movimento é acompanhado de uma percepção consciente do que estamos realizando e do motivo de estarmos realizando; (2) nossa atenção é direcionada para a ação ou o seu propósito.

Por outro lado, o termo *involuntário* descreve ações que não exibem essas características. Os termos *inconsciente, automático* e *reflexo* frequentemente servem como sinônimos de *involuntário,* embora, no sistema motor, o termo *reflexo* tenha um significado mais preciso.

Apesar de nossas tentativas de distinguir entre ações voluntárias e involuntárias, quase todos os comportamentos motores envolvem ambos os componentes, e não é fácil fazer uma distinção entre os dois. Por exemplo, até mesmo um ato altamente consciente, como caminhar, envolve muitos componentes reflexos, visto que o padrão de contração dos músculos da perna varia subconscientemente para se adaptar a obstáculos ou a um terreno irregular.

Quadro 10.1	Hierarquia conceitual do controle motor para os movimentos voluntários.
I.	Centros superiores
A.	Função: forma planos complexos de acordo com a intenção do indivíduo e comunica-se com o nível intermediário por meio dos neurônios de comando.
B.	Estruturas: áreas envolvidas com memória, emoções, motivação e córtex sensorimotor. Todas essas estruturas recebem e correlacionam impulsos de muitas outras estruturas do encéfalo.
II.	Nível intermediário
A.	Função: converte os planos recebidos dos centros superiores em um número de programas motores menores que determinam o padrão de ativação neural necessária para a execução do movimento. Esses programas são divididos em subprogramas, que determinam os movimentos de cada articulação. Os programas e subprogramas são transmitidos por meio de vias descendentes até o nível de controle local.
B.	Estruturas: córtex sensorimotor, cerebelo, partes dos núcleos da base e alguns núcleos do tronco encefálico.
III.	Nível local
A.	Função: especifica a tensão de cada músculo e os ângulos das articulações específicas em determinados momentos necessários para executar os programas e subprogramas transmitidos pelos níveis de controle intermediário.

B. Estrutura: interneurônios do tronco encefálico ou da medula espinal, neurônios aferentes, neurônios motores.

Por conseguinte, o comportamento motor, em sua maior parte, não é puramente voluntário nem puramente involuntário, porém possui elementos de ambos. Além disso, as ações variam ao longo desse *continuum*, de acordo com a frequência com que são realizadas. Quando o indivíduo aprende pela primeira vez a dirigir um carro com transmissão manual, por exemplo, a mudança de marcha requer um alto grau de atenção consciente. Todavia, com a prática, essas mesmas ações tornam-se automáticas. Por outro lado, comportamentos reflexos, que são geralmente involuntários, podem, com esforço especial, ser algumas vezes voluntariamente modificados ou até mesmo evitados.

Agora analisaremos cada um dos componentes do sistema de controle motor. Começaremos com os mecanismos de controle local, visto que a sua atividade serve como a base sobre a qual as vias descendentes exercem a sua influência. Durante todas essas descrições, é preciso ter em mente que os neurônios motores sempre formam a via comum final para os músculos.

10.2 Controle local dos neurônios motores

Os sistemas de controle local são os pontos de retransmissão para instruções aos neurônios motores a partir dos centros superiores na hierarquia do controle motor. Além disso, os sistemas de controle local são muito importantes no ajuste da atividade das unidades motoras para obstáculos inesperados ao movimento e estímulos dolorosos provenientes do ambiente.

Para executar esses ajustes, os sistemas de controle local utilizam informação transportada por fibras aferentes a partir dos receptores sensoriais nos músculos, tendões, articulações e pele das partes do corpo a serem movidas. Conforme assinalado anteriormente, as fibras aferentes também transmitem informações para os níveis superiores da hierarquia.

Interneurônios

Os impulsos sinápticos para os neurônios motores a partir das vias descendentes e neurônios aferentes em sua maioria não se dirigem diretamente para os neurônios motores, mas sim para interneurônios que fazem sinapse com eles. Os interneurônios compreendem 90% dos neurônios da medula espinal e são de vários tipos. Alguns estão próximos do neurônio motor com o qual fazem sinapse e, portanto, são denominados interneurônios locais. Outros possuem prolongamentos que se estendem para cima ou para baixo a curta distância na medula espinal e no tronco encefálico, ou até mesmo por grande parte da extensão do sistema nervoso central. Os interneurônios com prolongamentos mais longos são importantes na integração dos movimentos complexos, como dar um passo para a frente com o pé esquerdo enquanto arremessa uma bola de beisebol com o braço direito.

Os interneurônios são elementos importantes do nível local da hierarquia do controle motor, integrando impulsos não apenas provenientes dos centros superiores e dos receptores periféricos, mas também de outros interneurônios (**Figura 10.3**). São cruciais para determinar quais músculos devem ser ativados e quando essa ativação precisa ocorrer. Esse aspecto é particularmente importante na coordenação de atividades rítmicas repetitivas, como caminhar ou correr, para as quais os interneurônios da medula espinal codificam circuitos geradores de padrões responsáveis pela ativação e pela inibição dos movimentos dos membros em uma sequência alternada. Além disso, os interneurônios podem atuar como "interruptores", possibilitando a execução ou interrupção de determinado movimento sob o comando dos centros motores superiores. Por exemplo, se você pegar um prato quente, um arco reflexo local será iniciado por receptores de dor na pele de suas mãos, fazendo com que normalmente você deixe cair o prato. Entretanto, se esse prato contém o seu jantar, os comandos descendentes podem inibir a atividade local, e você poderá segurar o prato até que possa colocá-lo em algum lugar seguro. A integração de vários impulsos por interneurônios locais fornece um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

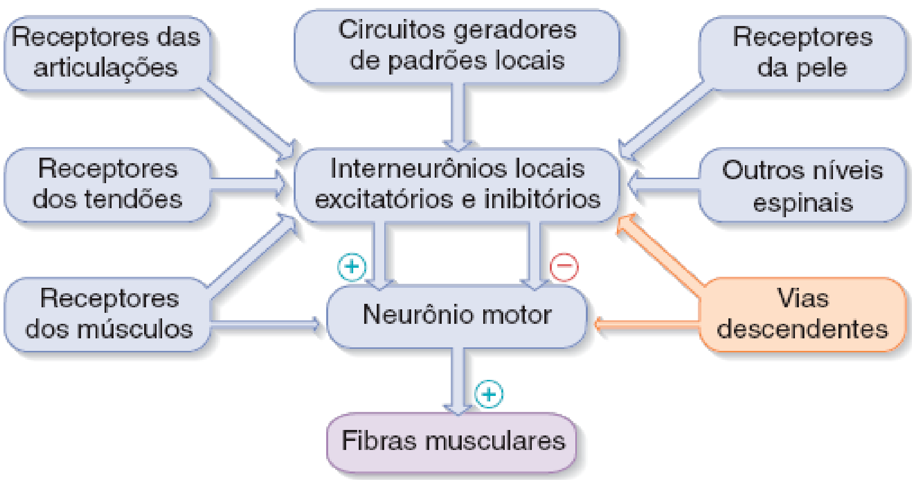


Figura 10.3 Impulsos convergentes para interneurônios locais que controlam a atividade dos neurônios motores. O sinal de + indica sinapses excitatórias, enquanto o sinal de – indica uma sinapse inibitória. Além daqueles mostrados, os neurônios podem fazer sinapse diretamente em neurônios motores.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Muitos interneurônios da medula espinal liberam o neurotransmissor glicina, que abre os canais de íons cloreto nas membranas celulares pós-sinápticas. Tendo em vista que uma substância química de origem vegetal, a estricnina, bloqueia receptores de glicina, preveja os sintomas do envenenamento por estricnina.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Impulso aferente local

Conforme assinalado anteriormente, as fibras aferentes algumas vezes fazem contato com os interneurônios locais. (Em um caso que será discutido de modo sucinto, fazem sinapse diretamente nos neurônios motores.) As fibras aferentes transportam a informação proveniente dos receptores sensoriais localizados em três áreas: (1) nos músculos esqueléticos controlados pelos neurônios motores; (2) em outros músculos de localização próxima, como os que têm ações antagonistas; e (3) nos tendões, nas articulações e na pele das partes do corpo afetadas pela ação do músculo.

Esses receptores monitoram o comprimento e a tensão dos músculos, o movimento das articulações e o efeito dos movimentos sobre a pele que os recobre. Em outras palavras, os próprios movimentos dão origem a impulsos aferentes, que, por sua vez, influenciam o modo pelo qual o movimento é executado. Como veremos adiante, seus impulsos, algumas vezes, proporcionam um controle sobre os músculos por retroalimentação negativa e também contribuem para a percepção consciente da posição dos membros e do corpo.

Sistemas de monitoramento do comprimento. Os receptores de estiramento localizados dentro dos músculos monitoram o comprimento muscular e a velocidade de mudança no comprimento do músculo. Esses receptores consistem em terminações periféricas de fibras nervosas aferentes envolvidas ao redor de fibras musculares modificadas, várias das quais estão circundadas por uma cápsula de tecido conjuntivo. O aparelho, em seu conjunto, é denominado **fuso muscular** (**Figura 10.4**). As fibras musculares modificadas dentro do fuso são conhecidas como **fibras intrafusais**. As fibras musculares esqueléticas que formam a massa do músculo e geram a sua força e movimento são as **fibras extrafusais**.

Dentro de determinado fuso muscular, existem dois tipos de receptores de estiramento. Um deles, a fibra da cadeia nuclear, responde melhor ao grau de estiramento do músculo, ao passo que o outro, a fibra do saco nuclear, responde tanto à magnitude de um estiramento quanto à velocidade com que ele ocorre. Embora os dois tipos de receptores de estiramento sejam entidades separadas, iremos nos referir a eles coletivamente como **receptores de estiramento do fuso muscular.**

Os fusos musculares estão fixados por tecido conjuntivo paralelamente às fibras extrafusais. Por conseguinte, uma força externa que produza estiramento do músculo também tracionará as fibras intrafusais, alongando-as e ativando suas terminações receptoras (**Figura 10.5A**). Quanto maior e mais rápido o estiramento do músculo, maior a frequência de disparo do receptor.

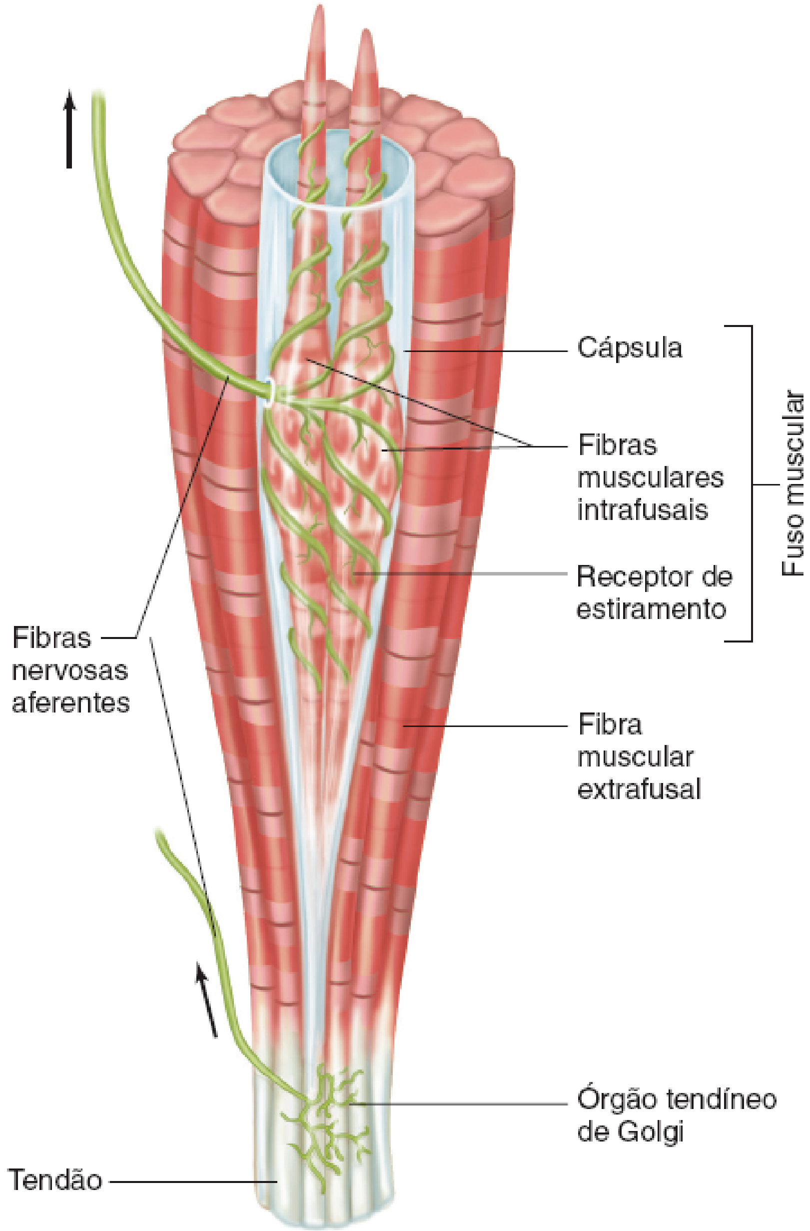


Figura 10.4 Um fuso muscular e órgão tendíneo de Golgi. O fuso muscular está em tamanho exagerado, em comparação com as fibras musculares extrafusais. O órgão tendíneo de Golgi será discutido mais adiante neste capítulo.

As fibras extrafusais de um músculo são ativadas por neurônios motores de grande diâmetro, denominados **neurônios motores alfa.** Se os potenciais de ação ao longo dos neurônios motores alfa causarem contração das fibras extrafusais, o encurtamento resultante do músculo removerá a tensão sobre o fuso e diminuirá a taxa de disparo no receptor de estiramento (**Figura 10.5B**). Entretanto, se os músculos fossem sempre ativados, como mostra a Figura 10.5B, o afrouxamento dos fusos musculares iria reduzir a informação sensorial disponível sobre o comprimento do músculo durante contrações de encurtamento rápidas. Um mecanismo denominado **coativação alfa–gama** impede essa perda de informação. As duas extremidades das fibras musculares intrafusais são ativadas por neurônios de diâmetro menor, denominados **neurônios motores gama** (**Figura 10.5C**). Os corpos celulares dos neurônios motores alfa e gama de determinado músculo estão localizados em estreita proximidade na medula espinal ou no tronco encefálico. Ambos os tipos são ativados por interneurônios na sua vizinhança imediata e, algumas vezes, diretamente por neurônios das vias descendentes. As extremidades contráteis das fibras intrafusais não são grandes nem fortes o suficiente para contribuir para a força ou para o encurtamento do músculo como um todo. Entretanto, podem manter a tensão e o alongamento na região receptora central das fibras intrafusais. A ativação dos neurônios motores gama exclusivamente aumenta, portanto, a sensibilidade de um músculo ao estiramento. A coativação dos neurônios motores gama e alfa impede o afrouxamento da região central do fuso muscular durante uma contração com encurtamento (ver Figura 10.5C). Isso assegura a contínua disponibilidade de informação sobre o comprimento do músculo, de modo a proporcionar um ajuste durante ações contínuas, planejar e programar futuros movimentos.

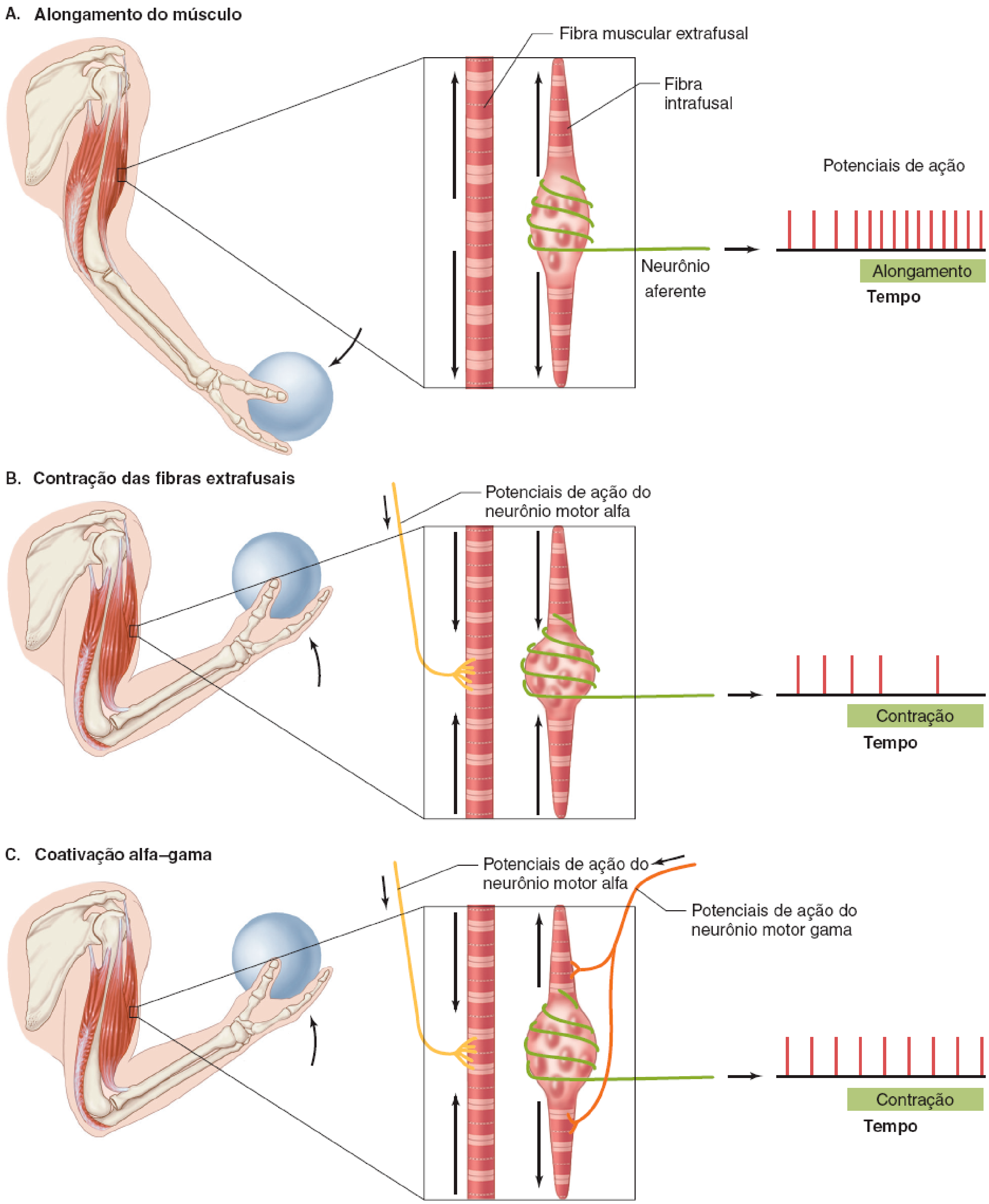


Figura 10.5 A. O alongamento passivo do músculo por uma carga externa ativa os receptores de estiramento do fuso e produz um aumento na frequência de potenciais de ação no nervo aferente. **B.** A contração das fibras extrafusais retira a tensão sobre os receptores de estiramento e diminui a frequência de disparo dos potenciais de ação. **C.** A ativação simultânea dos neurônios motores alfa e gama resulta em estiramento mantido da região central das fibras intrafusais. A informação aferente sobre o comprimento do músculo continua alcançando o sistema nervoso central.

Reflexo de estiramento. Quando as fibras aferentes que partem do fuso muscular entram no sistema nervoso central, dividem-se em ramos que seguem diferentes vias. Na **Figura 10.6**, a via A faz sinapses excitatórias diretamente em neurônios motores que retornam ao músculo alongado, completando, dessa maneira, um arco reflexo conhecido como **reflexo de estiramento**.

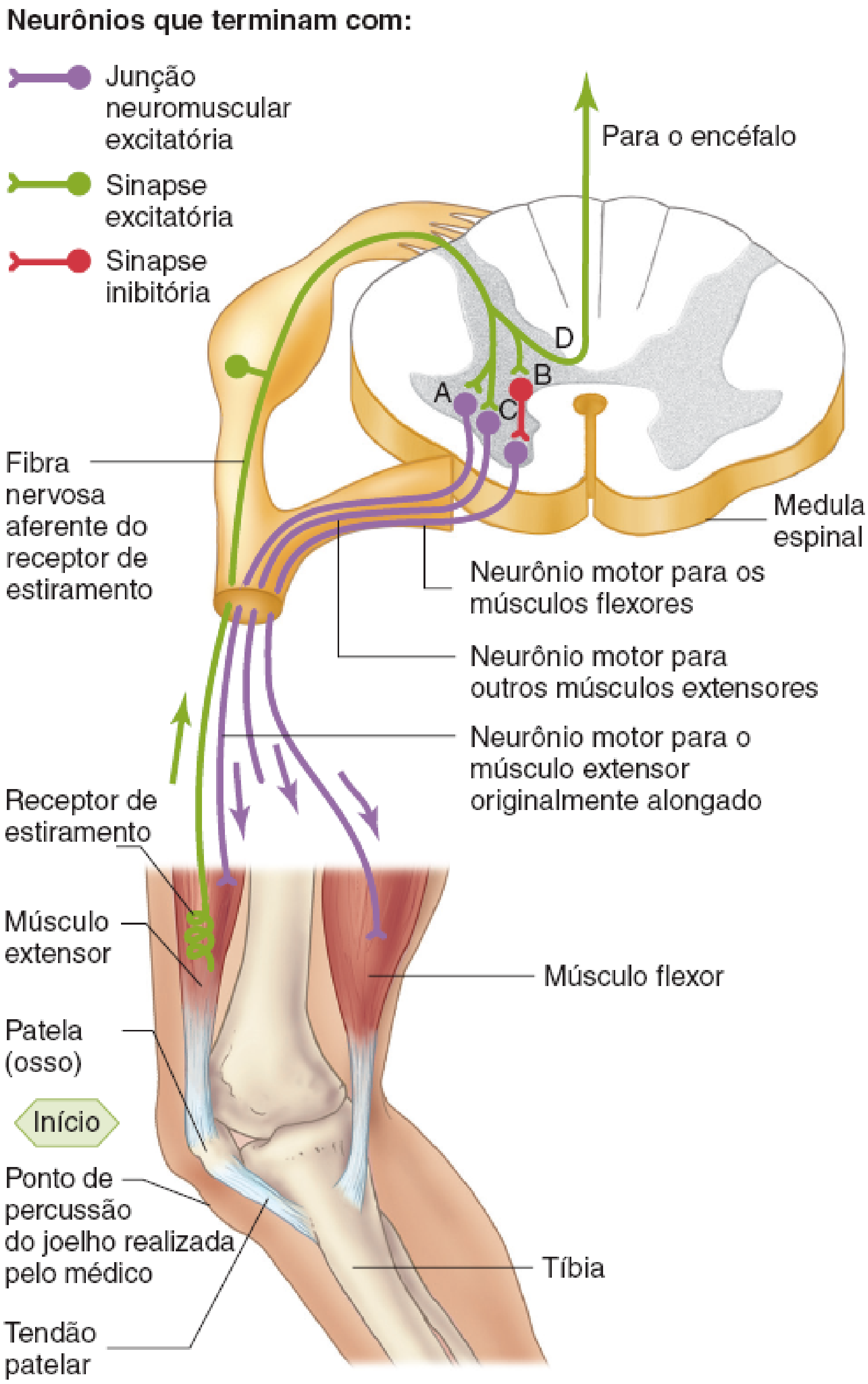


Figura 10.6 Vias neurais envolvidas no reflexo patelar. A percussão da tensão patelar provoca alongamento do músculo extensor, causando contração compensatória (vias A e C) desse músculo e de outros músculos extensores, relaxamento dos músculos flexores (via B) e informação sobre o comprimento do músculo (via D) a ser transmitida ao encéfalo. As *setas* indicam o sentido de propagação dos potenciais de ação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Com base nesta figura e na Figura 10.5, formule uma hipótese sobre o que poderia ocorrer se você estimulasse subitamente os neurônios motores gama dos músculos flexores da perna de um indivíduo em repouso.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Esse reflexo é provavelmente mais conhecido na forma do **reflexo patelar,** que constitui parte de um exame médico de rotina. Ele é importante para manter o equilíbrio e a postura. O examinador percute o tendão patelar (ver Figura 10.6), que passa pelo joelho e conecta os músculos extensores da coxa com a tíbia na perna. Quando o tendão é empurrado pela percussão, os músculos da coxa aos quais está inserido são alongados, e todos os receptores de estiramento dentro desses músculos são ativados. Isso estimula uma rajada de potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes dos receptores de estiramento, e esses potenciais de ação ativam sinapses excitatórias nos neurônios motores que controlam esses mesmos músculos. As unidades motoras são estimuladas, os músculos da coxa sofrem contração, e ocorre extensão da perna do paciente, produzindo o reflexo patelar. O desempenho

correto desse reflexo indica ao médico que as fibras aferentes, o equilíbrio dos impulsos sinápticos para os neurônios motores, os neurônios motores, as junções neuromusculares e os próprios músculos estão funcionando normalmente.

Como as fibras nervosas aferentes no músculo alongado fazem sinapse diretamente nos neurônios motores desses músculos, sem qualquer interneurônio, esse tipo de reflexo é denominado **reflexo monossináptico.** Os reflexos de estiramento possuem os únicos arcos reflexos monossinápticos conhecidos. Todos os outros arcos reflexos são **polissinápticos**, ou seja, apresentam pelo menos um interneurônio – e, habitualmente, muitos deles – entre os neurônios aferente e eferente.

Na via B da Figura 10.6, os ramos das fibras nervosas aferentes dos receptores de estiramento terminam em interneurônios inibitórios. Quando ativados, esses interneurônios inibem os neurônios motores que controlam músculos antagonistas, cuja contração interferiria na resposta reflexa. Por exemplo, no reflexo patelar, os neurônios para os músculos que flexionam o joelho são inibidos. Esse componente do reflexo de estiramento é polissináptico. A ativação dos neurônios para um músculo com inibição simultânea dos neurônios para o músculo antagonista é denominada **inervação recíproca**, característica de muitos movimentos, não apenas do reflexo de estiramento.

A via C da Figura 10.6 ativa neurônios motores de **músculos sinergistas** – ou seja, músculos cuja contração assiste no movimento pretendido. No exemplo do reflexo patelar, isso deve incluir outros músculos que produzem extensão da perna.

A via D da Figura 10.6 não faz parte explicitamente do reflexo de estiramento; ela demonstra que a informação sobre mudanças no comprimento do músculo ascende para os centros superiores. O axônio do neurônio aferente continua até o tronco encefálico, onde faz sinapse com interneurônios que formam a ligação seguinte na via transmissora da informação sobre o comprimento muscular para áreas do encéfalo que tratam do controle motor. Essa informação é particularmente importante durante os movimentos controlados e lentos, como na execução de uma ação não habitual. As vias ascendentes também fornecem informações que contribuem para a percepção consciente da posição de um membro.

Sistemas de monitoramento da tensão. Qualquer conjunto de impulsos para um determinado conjunto de neurônios motores pode levar a vários graus de tensão nos músculos que inervam. A tensão depende do comprimento do músculo, da carga exercida sobre os músculos e do grau de fadiga muscular. Por conseguinte, é necessária uma retroalimentação para informar os sistemas de controle motor sobre a tensão efetivamente alcançada.

Parte dessa retroalimentação é fornecida pela visão (é possível ver quando um objeto é levantado ou abaixado), bem como por impulsos aferentes provenientes dos receptores da pele, dos músculos e das articulações. Um tipo adicional de receptor monitora especificamente a magnitude da tensão exercida pelas unidades motoras de contração (ou que está sendo imposta ao músculo por forças externas se o músculo está sendo alongado).

Os receptores empregados nesse sistema de monitoramento da tensão são os **órgãos tendíneos de Golgi,** que consistem em terminações de fibras nervosas aferentes envolvidas em torno de feixes de colágeno nos tendões próximos à sua junção com o músculo (ver Figura 10.4). Esses feixes de colágeno são ligeiramente abaulados no estado de repouso. Quando o músculo é alongado ou ocorre contração das fibras musculares extrafusais nele fixadas, a tensão é exercida sobre o tendão. Essa tensão retifica os feixes de colágeno e distorce as terminações dos receptores, ativando-as. Tipicamente, o tendão é alongado muito mais por uma contração ativa do músculo do que pelo alongamento passivo de todo o músculo (**Figura 10.7**). Por conseguinte, os órgãos tendíneos de Golgi disparam em resposta à tensão gerada pelo músculo em contração e iniciam potenciais de ação que são transmitidos ao sistema nervoso central.

Os ramos do neurônio aferente que partem do órgão tendíneo de Golgi causam inibição disseminada do músculo em contração e de seus sinergistas por meio de interneurônios (via A na **Figura 10.8**). Eles também estimulam os neurônios motores dos músculos antagonistas (via B na Figura 10.8). Observe que essa inervação recíproca é o oposto daquela produzida pelos aferentes do fuso muscular. Essa diferença reflete os diferentes papéis funcionais dos dois sistemas: o fuso muscular proporciona um controle homeostático local do *comprimento* do músculo, enquanto o órgão tendíneo de Golgi fornece um controle homeostático local da *tensão* do músculo. Além disso, a atividade das fibras aferentes desses dois receptores supre os sistemas de controle motor dos níveis superiores com informações sobre o comprimento e a tensão do músculo, que podem ser utilizadas para modificar um programa motor em ação.

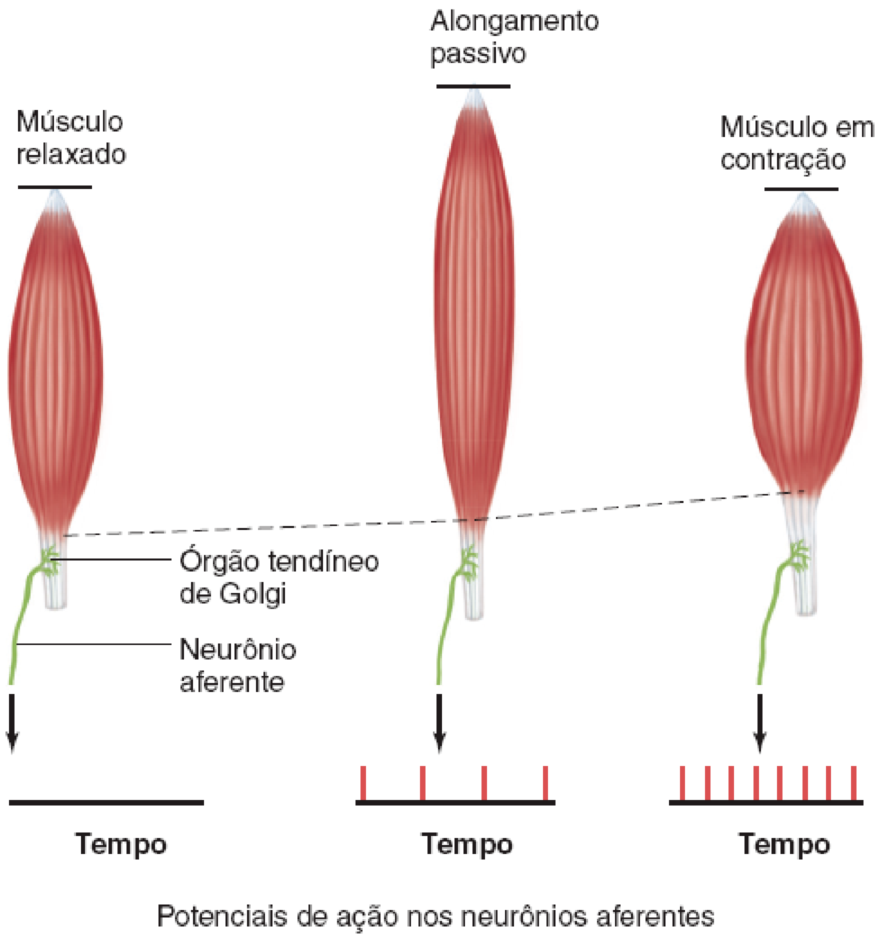


Figura 10.7 Ativação dos órgãos tendíneos de Golgi. Em comparação com um músculo em contração, o alongamento passivo do músculo relaxado produz menos estiramento do tendão e menos potenciais de ação do órgão tendíneo de Golgi.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual dessas condições resultaria na maior frequência de potenciais de ação nos neurônios aferentes dos receptores do fuso muscular?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

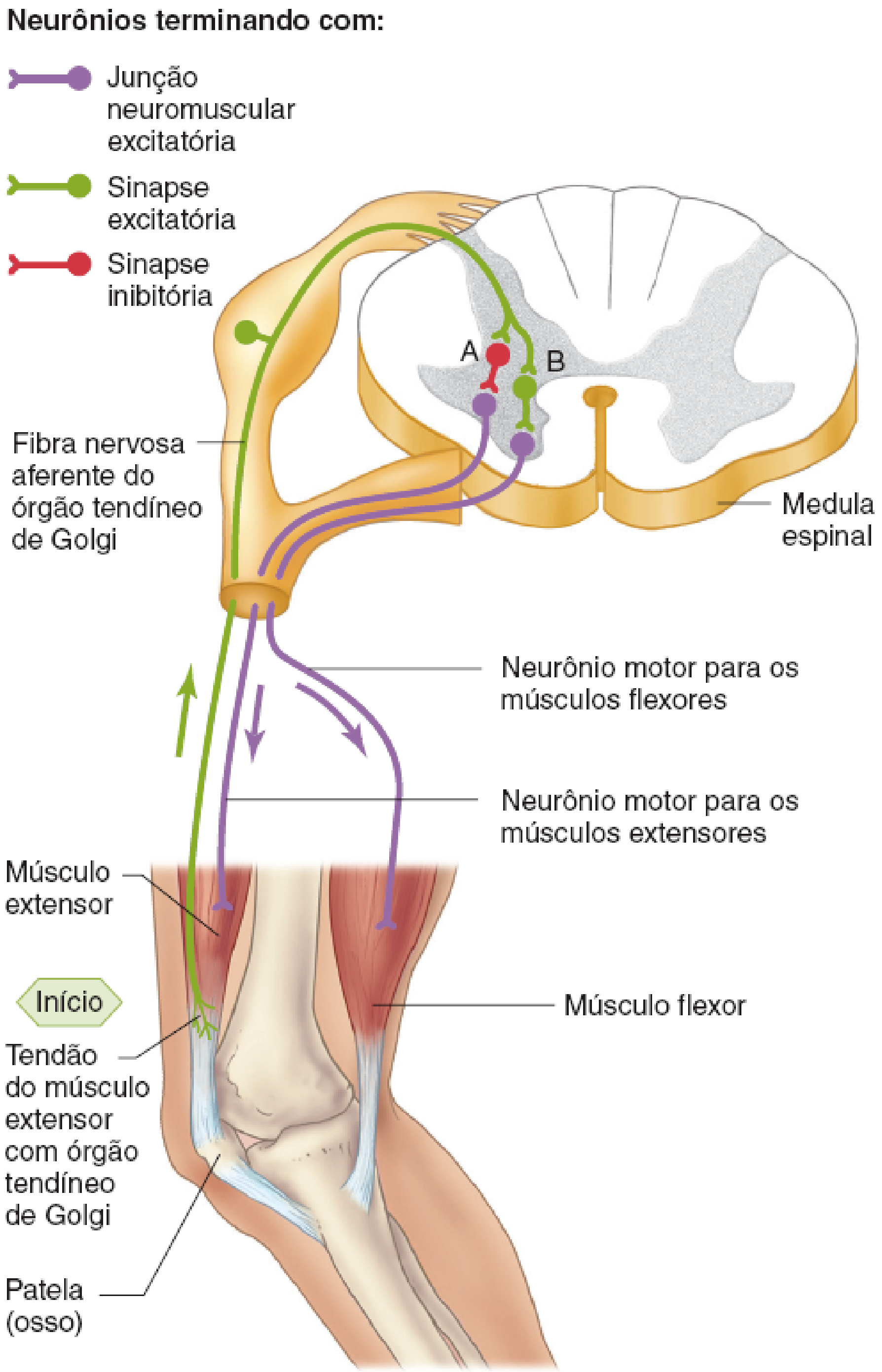


Figura 10.8 Vias neurais subjacentes ao órgão tendíneo de Golgi como componente do sistema de controle local. Nesse diagrama, a contração dos músculos extensores provoca tensão no órgão tendíneo de Golgi e aumenta a frequência de disparo dos potenciais de ação na fibra nervosa aferente. Por meio de interneurônios, esse aumento de atividade resulta em (via A) inibição dos neurônios motores do músculo extensor e seus sinergistas e (via B) excitação dos neurônios motores dos músculos flexores. As *setas* indicam o sentido de propagação dos potenciais de ação.

Durante contrações muito intensas que têm o potencial de causar lesão, os órgãos tendíneos de Golgi são fortemente ativados. Os potenciais de ação de alta frequência resultantes que alcançam a medula espinal estimulam interneurônios que inibem neurônios motores para o músculo associado àquele tendão, reduzindo, assim, a força e protegendo o músculo.

Reflexo de retirada. Além da informação aferente proveniente dos receptores de estiramento do fuso e dos órgãos tendíneos de Golgi do músculo ativado, outro impulso é transmitido aos sistemas locais de controle motor. Por exemplo, a estimulação dolorosa da pele, como a que ocorre ao pisar sobre uma tacha, ativa os músculos flexores e inibe os músculos extensores da perna ipsolateral (do mesmo lado do corpo). A ação resultante afasta o membro afetado do estímulo nocivo e, por isso, é conhecida como **reflexo de retirada** (**Figura 10.9**). O mesmo estímulo causa exatamente a resposta oposta na perna contralateral (no lado oposto do corpo em relação ao estímulo); os neurônios motores dos músculos extensores são ativados, enquanto os dos músculos flexores são inibidos. Esse **reflexo extensor cruzado** permite que a perna contralateral sustente o peso do corpo quando o pé lesionado é elevado do solo por flexão (ver Figura 10.9). Isso conclui nossa discussão sobre o nível local de controle motor.

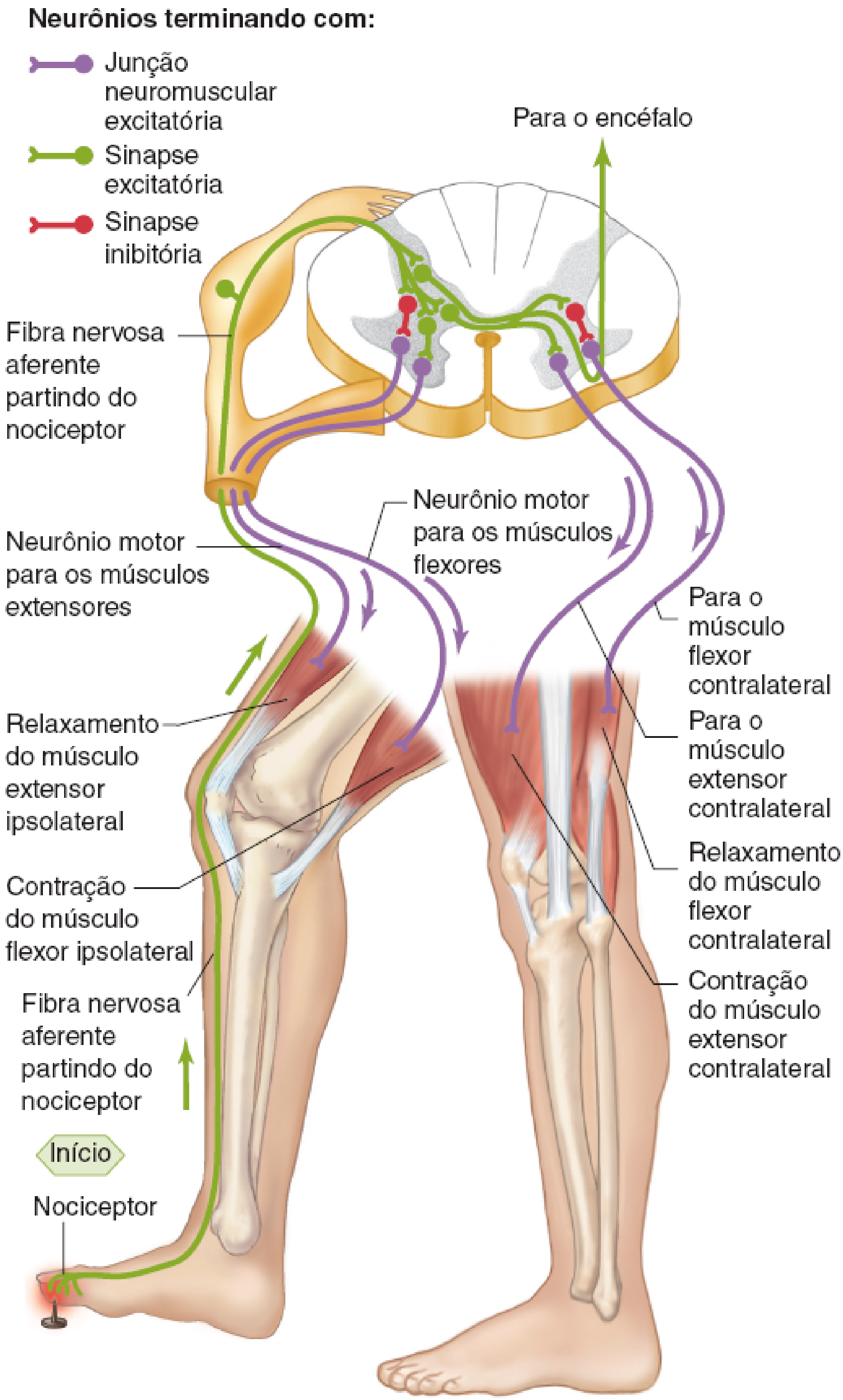


Figura 10.9 Em resposta à dor detectada por nociceptores (Capítulo 7), o neurônio motor do músculo flexor ipsolateral é estimulado (reflexo de retirada). No caso ilustrado, o membro oposto é estendido (reflexo extensor cruzado) para sustentar o peso do corpo. As *setas* indicam o sentido de propagação dos potenciais de ação.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Enquanto engatinha pelo chão, uma criança coloca acidentalmente a mão direita sobre um pedaço de vidro quebrado. Como os músculos flexores do braço esquerdo irão responder?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

10.3 Centros motores do encéfalo e as vias descendentes que eles controlam

Focaremos agora nossa atenção para os centros motores do encéfalo e as vias descendentes que dirigem o sistema de controle local (rever Figura 10.1).

Córtex cerebral

O córtex cerebral desempenha uma função de importância crítica tanto no planejamento quanto no controle continuado dos movimentos voluntários, atuando tanto nos níveis superiores quanto nos intermediários da hierarquia do controle motor. Um grande número de neurônios que dão origem às vias descendentes para o controle motor provém de duas áreas do córtex sensorimotor na parte posterior do lobo frontal: o **córtex motor primário** (algumas vezes denominado simplesmente **córtex motor**) e a **área pré-motora** (**Figura 10.10**).

Outras áreas do córtex sensorimotor mostradas na Figura 10.10 incluem o **córtex motor suplementar** (localizado principalmente na superfície do lobo frontal, onde o córtex se dobra para baixo entre os dois hemisférios), o **córtex somatossensorial** e partes do **córtex associativo do lobo parietal.** Os neurônios do córtex motor que controlam grupos musculares em várias partes do corpo estão dispostos anatomicamente em um **mapa somatotrópico,** conforme ilustrado na **Figura 10.11**.

Embora essas áreas do córtex sejam distintas do ponto de vista anatômico e funcional, elas são densamente interconectadas, e cada músculo ou movimento individual está representado em múltiplos locais. Por conseguinte, os neurônios corticais que controlam o movimento formam uma rede neural, o que significa que muitos neurônios participam em cada movimento individual. Além disso, qualquer neurônio pode atuar em mais de um movimento. As redes neurais podem estar distribuídas em múltiplos locais nos córtices parietal e frontal, incluindo os locais designados nos dois parágrafos anteriores. As interações dos neurônios dentro das redes são flexíveis, de modo que os neurônios são capazes de responder diferentemente sob diferentes circunstâncias. Essa adaptabilidade intensifica a possibilidade de integração dos sinais neurais aferentes provenientes de diversas origens, bem como a coordenação final de muitas partes em um movimento voluntário suave. É provável que isso também seja responsável pela notável variedade de maneiras pelas quais podemos alcançar uma meta. Por exemplo, você pode pentear os cabelos com a mão direita ou com a esquerda, começar por trás ou pela frente da cabeça. Essa mesma adaptabilidade também é responsável por parte da aprendizagem que ocorre em todos os aspectos do comportamento motor.

Descrevemos as diversas áreas do córtex sensorimotor, as quais dão origem, direta ou indiretamente, a vias descendentes para os neurônios motores. Todavia, outras áreas do encéfalo estão envolvidas na iniciação dos movimentos intencionais, como as envolvidas na memória, na emoção e na motivação.

As áreas de associação do córtex cerebral também desempenham outras funções no controle motor. Assim, por exemplo, os neurônios do córtex associativo do lobo parietal são importantes no controle visual para alcançar e segurar algo. Esses neurônios contribuem para a correspondência dos sinais motores em relação ao padrão de ação das mãos com os sinais provenientes do sistema visual sobre as características tridimensionais dos objetos a serem segurados. Imagine um copo de água à sua frente, sobre a sua escrivaninha – você pode alcançá-lo e pegá-lo com muito mais facilidade com os olhos acompanhando os movimentos de seu braço e de sua mão do que com os olhos fechados.

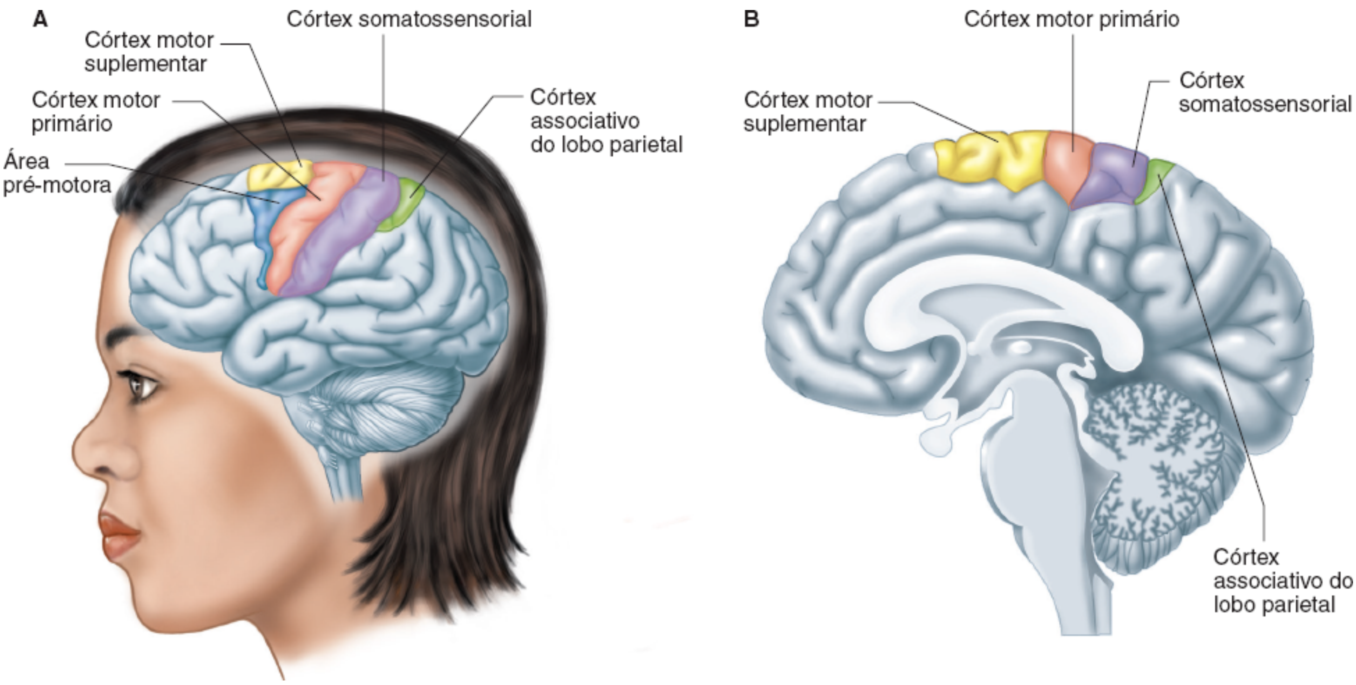


Figura 10.10 A. As principais áreas motoras do córtex cerebral. **B.** Vista mediana do lado direito do encéfalo, mostrando o córtex motor suplementar, localizado na parte do córtex cerebral que se dobra para dentro entre os dois hemisférios cerebrais. Outras áreas motoras corticais também se estendem para essa área. Os córtices pré-motor, motor suplementar, motor primário, somatossensorial e associativo do lobo parietal constituem juntos o córtex sensorimotor.

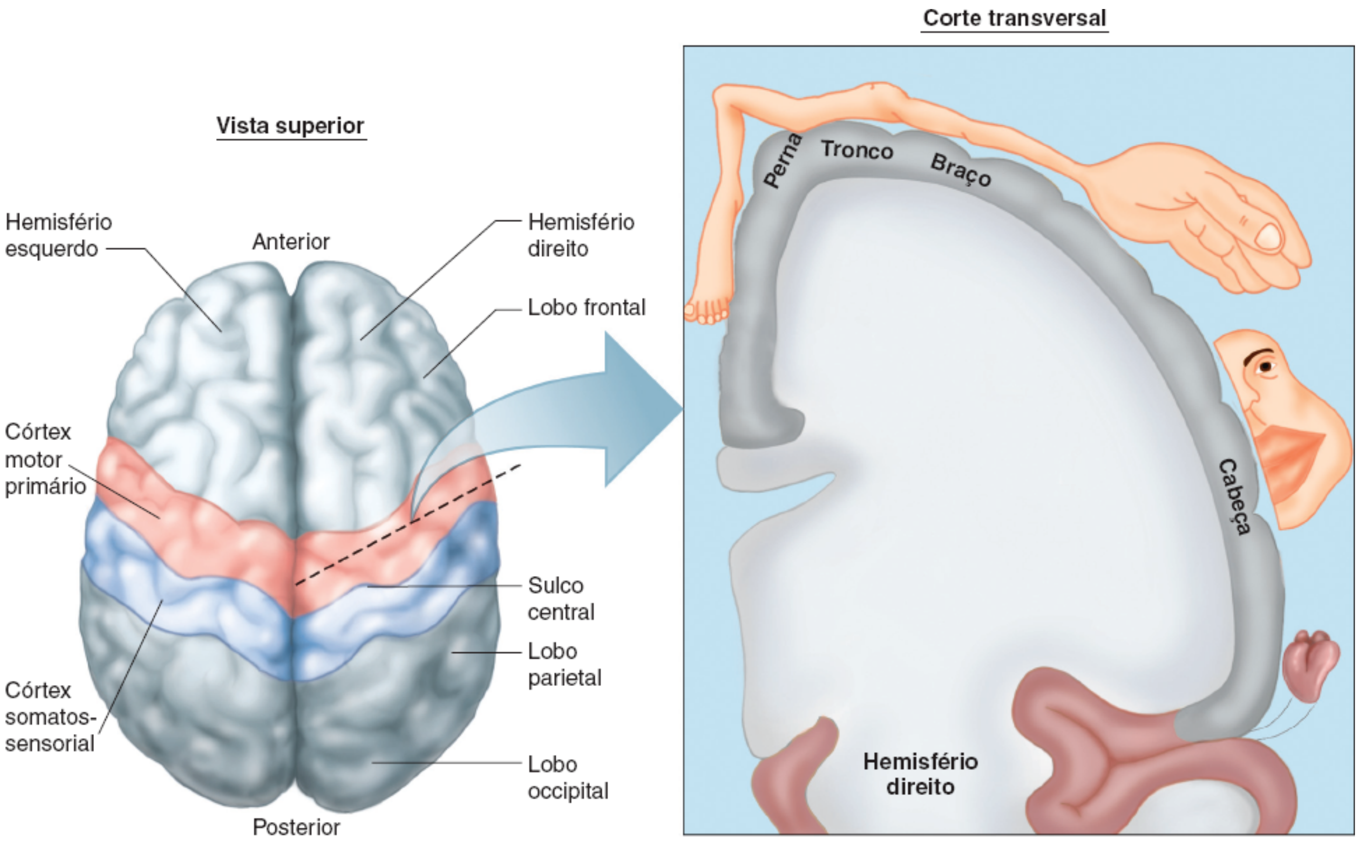


Figura 10.11 Mapa somatotrópico das principais áreas do corpo no córtex motor primário. Dentro das áreas amplas, nenhuma área controla exclusivamente o movimento de uma única região do corpo, e há muita sobreposição e duplicação da representação cortical. Os tamanhos relativos das estruturas corporais são proporcionais ao número de neurônios dedicados a seu controle motor. Apenas o córtex motor direito, que controla principalmente os músculos do lado esquerdo do corpo, é mostrado.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que características estruturais do mapa somatotrópico do córtex motor primário refletem o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Durante a ativação das áreas corticais envolvidas no controle motor, os mecanismos subcorticais também se tornam ativos. Consideraremos agora essas áreas do sistema de controle motor.

Núcleos subcorticais e do tronco encefálico

Numerosas estruturas altamente interconectadas estão localizadas no tronco encefálico e dentro do cérebro, abaixo do córtex, com o qual interagem a fim de controlar os movimentos. Sua influência é transmitida indiretamente para os neurônios motores tanto por vias que ascendem ao córtex cerebral quanto por vias que descem a partir de alguns dos núcleos do tronco encefálico.

Não se sabe até que ponto – se houver algum – essas estruturas estão envolvidas na iniciação dos movimentos, porém elas definitivamente são muito importantes no seu planejamento e monitoramento. Sua função consiste em estabelecer os programas que determinam a sequência específica dos movimentos necessários para a realização de uma ação desejada. Os núcleos subcorticais e do tronco encefálico também são importantes na aprendizagem dos movimentos que exigem habilidade.

Os **núcleos da base** em pares (ver Figura 10.2 B) são proeminentes entre os núcleos subcorticais e consistem em um grupo estreitamente relacionado de núcleos separados. Conforme descrito no Capítulo 6, essas estruturas são frequentemente designadas como gânglios da base, porém sua presença dentro do sistema nervoso central faz com que o termo *núcleos* seja mais correto do ponto de vista anatômico. Formam uma ligação em alguns dos circuitos paralelos em alça por meio dos quais a atividade no sistema motor é transmitida de uma região específica do córtex sensorimotor para os núcleos da base, daí para o hipotálamo e, em seguida, de volta à área cortical, onde começou o circuito (ver Figura 10.1). Alguns desses circuitos facilitam os movimentos, enquanto outros os suprimem. Isso explica por que a lesão cerebral aos núcleos subcorticais após a ocorrência de acidente vascular encefálico ou traumatismo pode resultar em hipercontração dos músculos ou paralisia flácida – dependendo dos circuitos específicos lesionados. A importância dos núcleos da base é particularmente evidente em determinadas doenças, conforme discutido a seguir.

Doença de Parkinson. Na ***doença de Parkinson***, os impulsos para os núcleos da base estão diminuídos, a interação dos circuitos facilitadores e inibidores está desequilibrada e a ativação do córtex motor (por meio do ramo dos núcleos da base-tálamo do circuito já mencionado) está reduzida. Clinicamente, a doença de Parkinson caracteriza-se por uma redução na quantidade de movimento (***acinesia***), por movimentos lentos (***bradicinesia***), por rigidez muscular e tremor em repouso. Pode-se verificar também a presença de outras anormalidades motoras e não motoras. Por exemplo, um conjunto comum de sintomas inclui alteração na expressão facial, resultando em uma aparência sem emoção, semelhante a uma máscara, marcha arrastada com perda do balanço dos braços, postura encurvada e instável.

Embora os sintomas da doença de Parkinson possam refletir um funcionamento inadequado dos núcleos da base, uma grande parte do defeito inicial surge nos neurônios da **substância negra**, um núcleo do tronco encefálico que deve o seu nome ao pigmento escuro existente em suas células. Esses neurônios normalmente se projetam para os núcleos da base, onde liberam dopamina a partir de suas terminações axônicas. Os neurônios da substância negra degeneram na doença de Parkinson, e a quantidade de dopamina que liberam para os núcleos da base encontra-se reduzida. Isso diminui a ativação subsequente do córtex sensorimotor.

Ainda não se sabe o que causa a degeneração dos neurônios da substância negra e o desenvolvimento da doença de Parkinson. Em uma pequena fração de casos, há evidências de que possa ser uma causa genética, com base nas alterações observadas na função dos genes associados à função mitocondrial, proteção contra o estresse oxidativo e remoção de proteínas celulares que se tornaram alvo de degradação metabólica. Os cientistas suspeitam de que a exposição a toxinas ambientais, como manganês, monóxido de carbono e alguns pesticidas, também possa constituir um fator que contribui para o desenvolvimento da doença. Uma substância química claramente ligada à destruição da substância negra é a ***MPTP*** (***1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina***). A MPTP é uma impureza algumas vezes criada durante a fabricação de um opioide sintético semelhante à heroína que, quando injetado, leva a uma síndrome semelhante à doença de Parkinson.

Todos os fármacos utilizados no tratamento da doença de Parkinson destinam-se a restaurar a atividade da dopamina nos núcleos da base. São classificados em três categorias principais: (1) agonistas (estimuladores) dos receptores de dopamina, (2) inibidores das enzimas que metabolizam a dopamina nas sinapses e (3) precursores da própria dopamina. O fármaco mais amplamente receitado é a ***levodopa*** (***L-dopa***), que está incluída na terceira categoria. A L-dopa entra na corrente sanguínea, atravessa a barreira hematencefálica e é convertida em dopamina nos neurônios. (A própria dopamina não é usada como medicação, visto que não é capaz de atravessar a barreira hematencefálica e apresenta numerosos efeitos colaterais sistêmicos.) A dopamina recém-formada ativa os receptores nos núcleos da base e melhora os sintomas da doença. Os efeitos colaterais que algumas vezes ocorrem com o uso da L-dopa incluem alucinações semelhantes àquelas observadas em indivíduos com esquizofrenia que possuem atividade excessiva da dopamina (ver Capítulo 8) e atividade motora anormal espontânea. Outras terapias para a doença de Parkinson incluem a lesão (destruição) das áreas hiperativas dos núcleos de base e ***estimulação cerebral profunda***. Essa última é realizada por meio de eletrodos cirurgicamente implantados em regiões dos núcleos da base; os eletrodos são conectados a um gerador de pulsos elétricos semelhante a um marca-passo cardíaco artificial (Capítulo 12). Embora produza alívio dos sintomas em muitos casos, o mecanismo envolvido ainda não foi elucidado. A injeção de células-tronco indiferenciadas capazes de produzir dopamina também está sendo explorada com possível tratamento.

Cerebelo

O cerebelo é localizado dorsalmente ao tronco encefálico (ver Figura 10.2A e consultar o Capítulo 6). Ele influencia indiretamente a postura e o movimento por meio de impulsos para os núcleos do tronco encefálico e (por meio do tálamo) para regiões do córtex sensorimotor que dão origem a vias que descem até os neurônios motores. O cerebelo recebe informações do córtex sensorimotor, bem como do sistema vestibular, dos olhos, da pele, dos músculos, das articulações e dos tendões – ou seja, de alguns dos numerosos receptores afetados pelo movimento.

Uma das funções do cerebelo no funcionamento motor consiste em fornecer sinais de sincronização ao córtex cerebral e à medula espinal para a execução precisa das diferentes fases de um programa motor, em particular a sincronização dos componentes agonistas/antagonistas de um movimento. Ajuda também a coordenar os movimentos que envolvem diversas articulações e armazena as memórias desses movimentos, de modo que possam ser facilmente executados da próxima vez que forem tentados.

O cerebelo também participa no planejamento dos movimentos – integrando a informação sobre a natureza de um movimento pretendido com a informação acerca do espaço circundante. Em seguida, o cerebelo fornece esses dados como sinal de anteroalimentação (ver Capítulo 1) para as áreas do encéfalo responsáveis pelo refinamento do programa motor. Além disso, durante o curso do movimento, o cerebelo compara as informações sobre o que os músculos *deveriam* estar fazendo com a informação sobre o que eles realmente *estão* fazendo. Se surgir alguma discrepância entre o movimento pretendido e o movimento real, o cerebelo envia um sinal de erro ao córtex motor e aos centros subcorticais para corrigir o programa em andamento.

A importância do cerebelo na programação dos movimentos pode ser mais bem-apreciada ao observar sua ausência em indivíduos com ***doença cerebelar***. Tipicamente, esses indivíduos são conseguem realizar movimentos oculares ou dos membros de modo suave e movem-se com um tremor – o denominado ***tremor intencional***, que aumenta à medida que o movimento se

aproxima de seu destino final. Eles diferem dos pacientes com doença de Parkinson, que apresentam tremor em repouso. Os indivíduos com doença cerebelar tampouco conseguem combinar os movimentos de várias articulações em um único movimento coordenado e suave. O papel do cerebelo na precisão e na sincronização dos movimentos pode ser apreciado quando consideramos as tarefas complexas que ele nos ajuda a realizar. Por exemplo, um jogador de tênis vê a bola voando sobre a rede, antecipa o trajeto de voo, corre ao longo de uma via de intersecção e balança a raquete em um arco que irá interceptar a bola com a velocidade e a força necessárias para que ela retorne ao outro lado da quadra. Os indivíduos com lesão cerebelar são incapazes de alcançar esse nível de movimento aprendido, coordenado e preciso.

A postura instável e a marcha desajeitada são dois outros sintomas característicos da doença cerebelar. Por exemplo, os indivíduos com lesão cerebelar caminham com os pés bem afastados e têm tanta dificuldade em manter o equilíbrio que sua marcha se assemelha à observada em indivíduos alcoolizados. Os impulsos visuais ajudam a compensar parte da perda da coordenação motora – os pacientes podem permanecer em pé, sobre apenas um dos pés com os olhos abertos, mas não com os olhos fechados. Um último sintoma envolve a dificuldade em aprender novas habilidades motoras. Os indivíduos com doença cerebelar têm dificuldade em modificar os movimentos em resposta a novas situações. Diferentemente da lesão de áreas do córtex sensorimotor, a lesão cerebelar habitualmente não está associada a paralisia ou fraqueza.

Vias descendentes

A influência exercida pelas várias regiões do encéfalo sobre a postura e o movimento ocorre por meio de vias descendentes para os neurônios motores e os interneurônios que os afetam. Existem dois tipos de vias: as **vias corticoespinais**, que, como o próprio nome sugere, originam-se do córtex cerebral; e um segundo grupo que vamos chamar de **vias do tronco encefálico**, as quais têm origem no tronco encefálico.

Os neurônios de ambos os tipos de vias descendentes terminam em sinapses nos neurônios motores alfa e gama ou nos interneurônios que os afetam. Algumas vezes, trata-se dos mesmos interneurônios que funcionam nos arcos reflexos locais, assegurando, assim, que os sinais descendentes sejam totalmente integrados com a informação local antes da alteração da atividade dos neurônios motores. Em outros casos, os interneurônios fazem parte das redes neurais envolvidas na postura ou na locomoção. O efeito final das vias descendentes sobre os neurônios motores alfa pode ser excitatório ou inibitório.

É importante assinalar que algumas das fibras descendentes afetam os sistemas *aferentes.* Elas fazem isso por meio de (1) sinapses pré-sinápticas nas terminações de neurônios aferentes, quando essas fibras entram no sistema nervoso central, ou (2) sinapses em interneurônios das vias ascendentes. O efeito global desses impulsos descendentes para os sistemas aferentes consiste em regular a sua influência sobre áreas de controle motor local ou cerebral, alterando, assim, a importância de uma parte específica da informação aferente ou melhorando o seu foco. Por exemplo, para a execução de uma tarefa excepcionalmente delicada ou complicada, como uma cirurgia realizada por um médico, os impulsos descendentes podem facilitar a sinalização em vias aferentes que transportam impulsos proprioceptivos, monitorando os movimentos das mãos e dos dedos das mãos. Esse controle descendente (motor) sobre a informação ascendente (sensorial) fornece outro exemplo para mostrar que não existe nenhuma separação funcional real entre os sistemas motor e sensorial.

Via corticoespinal. As fibras nervosas das vias corticoespinais possuem os corpos celulares no córtex sensorimotor e terminam na medula espinal. As vias corticoespinais também são denominadas **tratos piramidais** ou **sistema piramidal,** em virtude de sua forma triangular quando passam ao longo da superfície ventral do bulbo. No bulbo, próximo à junção da medula espinal e do tronco encefálico, a maior parte das fibras corticoespinais cruza (o que é conhecido como decussação) para descer do lado oposto (**Figura 10.12**). Por conseguinte, os músculos esqueléticos do lado esquerdo do corpo são controlados, em grande parte, por neurônios situados na metade direita do encéfalo, e vice-versa.

À medida que as fibras corticoespinais descem pelo encéfalo a partir do córtex cerebral, são acompanhadas por fibras da **via corticobulbar** (*bulbar* significa "que pertence ao tronco encefálico"), uma via que começa no córtex sensorimotor e que termina no tronco encefálico. As fibras corticobulbares controlam, direta ou indiretamente, por meio de interneurônios, os neurônios motores que inervam os músculos dos olhos, da face, da língua e da garganta. Essas fibras proporcionam a principal fonte de controle para os movimentos voluntários dos músculos da cabeça e do pescoço, enquanto as fibras corticoespinais desempenham essa função para os músculos do restante do corpo. Por conveniência, incluiremos a via corticobulbar no termo geral *vias corticoespinais.*

A convergência e a divergência são características fundamentais da via corticoespinal. Por exemplo, um grande número de diferentes fontes neurais converge sobre os neurônios do córtex sensorimotor, o que não é surpreendente se considerarmos os numerosos fatores passíveis de afetar o comportamento motor. À semelhança das vias descendentes, os neurônios de grandes áreas do córtex sensorimotor convergem para neurônios motores isolados em nível local, de modo que músculos isolados são habitualmente controlados por múltiplas áreas cerebrais. Além disso, os axônios de neurônios corticoespinais únicos divergem acentuadamente para fazer sinapse com várias populações diferentes de neurônios motores em diversos níveis da medula espinal, assegurando, assim, a capacidade do córtex motor de coordenar numerosos componentes diferentes de um movimento.

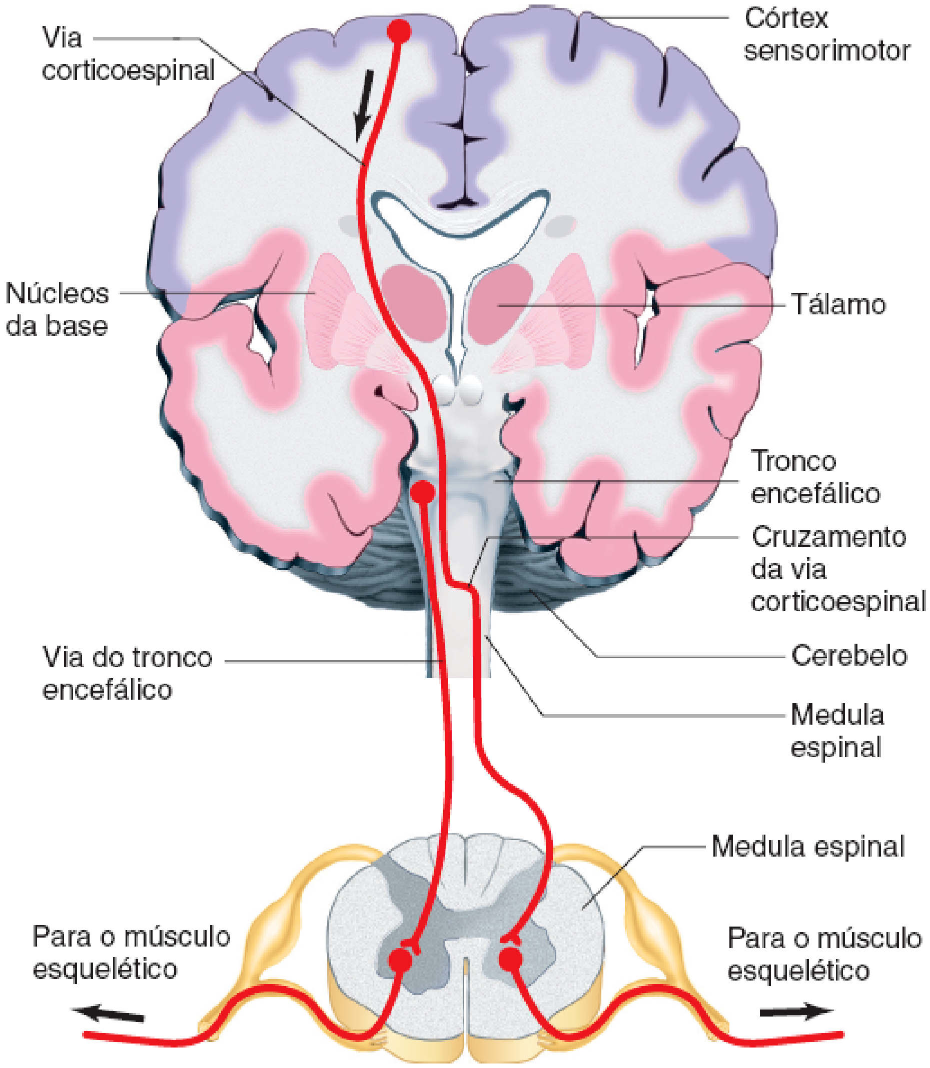


Figura 10.12 Vias corticoespinais e do tronco encefálico. A maior parte das fibras corticoespinais cruza no tronco encefálico para descer no lado oposto da medula espinal, enquanto as vias do tronco encefálico em sua maioria não cruzam. Para simplificar, os neurônios descendentes são mostrados fazendo sinapse diretamente em neurônios motores da medula espinal; todavia, eles comumente fazem sinapse em interneurônios locais.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se um coágulo sanguíneo causasse obstrução de um vaso sanguíneo cerebral que supre uma pequena região do córtex cerebral direito, exatamente em frente do sulco central, na ranhura profunda entre os hemisférios, que sintomas poderiam ocorrer? (*Dica:* ver também Figura 10.11.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Essa aparente "indefinição" do controle é surpreendente quando pensamos na delicadeza com que podemos mover a ponta de um dedo da mão, visto que as vias corticoespinais controlam os movimentos finos e rápidos das extremidades distais, como os movimentos realizados quando um objeto é manipulado com os dedos. Após a ocorrência de lesão das vias corticoespinais, os movimentos tornam-se mais lentos e mais fracos, os movimentos individuais dos dedos das mãos estão ausentes, e é difícil liberar um objeto que seguramos.

Vias do tronco encefálico. Os axônios de neurônios no tronco encefálico também formam vias que descem para a medula espinal, de modo a influenciar neurônios motores. Algumas vezes, essas vias são designadas como **sistema extrapiramidal**, ou vias indiretas, para distingui-las das vias corticoespinais (piramidais). Entretanto, nenhum termo geral está amplamente aceito para referir-se a essas vias, e, por conveniência, iremos designá-las coletivamente como vias do tronco encefálico.

Os axônios da maioria das vias do tronco encefálico permanecem sem cruzar e afetam os músculos no mesmo lado do corpo (ver Figura 10.12), embora alguns cruzem para influenciar os músculos contralaterais. Na medula espinal, as fibras das vias do tronco encefálico descem como grupamentos distintos, designados de acordo com os seus locais de origem. Por exemplo, a via vestibuloespinal desce para a medula espinal a partir dos núcleos vestibulares no tronco encefálico, enquanto a via reticuloespinal desce a partir de neurônios na formação reticular do tronco encefálico.

Conforme assinalado anteriormente, os neurônios corticoespinais geralmente exercem sua maior influência sobre neurônios motores que controlam os músculos envolvidos nos movimentos finos e isolados, particularmente os das mãos e seus dedos. Por

outro lado, as vias descendentes do tronco encefálico estão mais envolvidas com a coordenação dos grandes grupos musculares utilizados na manutenção da postura ortostática, na locomoção e nos movimentos da cabeça e do corpo quando eles se voltam em direção a um estímulo específico.

Entretanto, existe muita interação das vias descendentes. Por exemplo, algumas fibras da via corticoespinal terminam em interneurônios que desempenham importantes funções na postura, enquanto as fibras das vias descendentes do tronco encefálico algumas vezes terminam diretamente nos neurônios motores alfa para controlar movimentos musculares ligeiros. Em virtude dessa redundância, um sistema pode compensar a perda de função em consequência de lesão do outro sistema, embora a compensação geralmente não seja completa.

As distinções entre as vias descendentes corticoespinais e do tronco encefálico não são bem-definidas. Todos os movimentos, sejam eles automáticos ou voluntários, exigem a interação coordenada contínua de ambos os tipos de vias.

10.4 Tônus muscular

Até mesmo com o músculo esquelético relaxado, existe uma resistência leve e uniforme quando é alongado por uma força externa. Essa resistência é conhecida como **tônus muscular** e pode constituir um importante instrumento de diagnóstico para o médico na avaliação da função neuromuscular de um paciente.

O tônus muscular resulta tanto das propriedades elásticas passivas dos músculos e das articulações como do grau de atividade continuada dos neurônios motores alfa. Quando o indivíduo está muito relaxado, a atividade dos neurônios motores alfa não contribui de modo significativo para a resistência ao estiramento. Todavia, à medida que o indivíduo torna-se cada vez mais alerta, ocorre mais ativação dos neurônios motores alfa, e o tônus muscular aumenta.

Tônus muscular anormal

O tônus muscular anormalmente alto, denominado ***hipertonia***, acompanha diversas doenças e é observado muito claramente quando uma articulação é movida passivamente em alta velocidade. O aumento de resistência deve-se a um nível aumentado de atividade dos neurônios motores alfa, que mantêm um músculo contraído, apesar da tentativa de relaxá-lo. A hipertonia ocorre habitualmente em distúrbios das vias descendentes que normalmente inibem os neurônios motores.

Do ponto de vista clínico, as vias descendentes e os neurônios do córtex motor são frequentemente designados como **neurônios motores superiores** (uma designação incorreta e confusa, visto que eles não são realmente neurônios motores). Por conseguinte, as anormalidades devidas à sua disfunção são classificadas como ***distúrbios de neurônio motor superior***. Por conseguinte, a hipertonia indica habitualmente um distúrbio de neurônio motor superior. Nessa classificação clínica, os neurônios motores alfa – os verdadeiros neurônios motores – são denominados **neurônios motores inferiores**.

A ***espasticidade*** é uma forma de hipertonia em que os músculos não desenvolvem aumento do tônus até que sejam ligeiramente estirados; depois de um breve aumento do tônus, a contração diminui por um curto período. O período de “ceder”, que ocorre depois de um período de resistência, é denominado ***fenômeno do canivete de mola***. (Quando um examinador flexiona o membro de um paciente com esse distúrbio, é como se ele dobrasse um canivete de bolso – inicialmente, a mola resiste ao movimento de curvatura; todavia, uma vez iniciada a curvatura, o canivete fecha-se com facilidade.) A espasticidade pode ser acompanhada de aumento das respostas dos reflexos motores, como o reflexo patelar, e por uma diminuição da coordenação e da força das ações voluntárias. A ***rigidez*** é uma forma de hipertonia em que o aumento da contração muscular é contínuo e a resistência ao estiramento passivo é constante (conforme observado no tétano, uma doença descrita detalhadamente no Estudo de Caso Clínico ao fim deste capítulo). Duas outras formas de hipertonia que podem ocorrer subitamente em músculos individuais ou múltiplos originam-se, algumas vezes, como problemas no tecido muscular, não no tecido nervoso: os ***espasmos*** musculares são contrações involuntárias breves, que podem ou não ser dolorosas, enquanto as ***cãibras*** musculares são contrações prolongadas, involuntárias e dolorosas (ver Capítulo 9).

A ***hipotonia*** é uma condição de tônus muscular anormalmente baixo, acompanhada de fraqueza, atrofia (diminuição da massa muscular) e redução ou ausência das respostas reflexas. A destreza e a coordenação são geralmente preservadas, a não ser que haja fraqueza profunda. Embora a hipotonia possa se desenvolver após uma doença cerebelar, ela acompanha mais frequentemente distúrbios dos neurônios motores alfa (neurônios motores superiores), das junções neuromusculares ou dos próprios músculos. O termo **flácido,** que significa “fraco” ou “mole”, é frequentemente usado para descrever músculos hipotônicos.

10.5 Manutenção da postura ortostática e equilíbrio

O esqueleto que sustenta o corpo é um sistema de ossos longos e de uma coluna constituída de numerosas articulações que não podem permanecer eretas contra as forças da gravidade sem a sustentação proporcionada pela atividade muscular coordenada. Os músculos que mantêm a postura ortostática – ou seja, a sustentação do peso do corpo contra a gravidade – são controlados pelo encéfalo e por mecanismos reflexos “conectados” nas redes neurais do tronco encefálico e da medula espinal. Muitas das vias reflexas previamente introduzidas (p. ex., os reflexos de estiramento e extensor cruzado) são ativas no controle da postura.

Além do problema de manter a postura ortostática, existe também o problema da manutenção do equilíbrio. O ser humano é uma estrutura alta, equilibrada sobre uma base relativamente pequena, cujo centro de gravidade está bastante alto, logo acima da pelve. Para haver estabilidade, o centro de gravidade precisa ser mantido dentro da base de sustentação fornecida pelos pés (**Figura 10.13**). Quando o centro de gravidade ultrapassa essa base, o corpo cai, a não ser que um dos pés seja deslocado para ampliar a base de apoio. Todavia, as pessoas podem operar em condições de equilíbrio instável, em virtude de **reflexos posturais** de interação complexa que mantêm o seu equilíbrio.

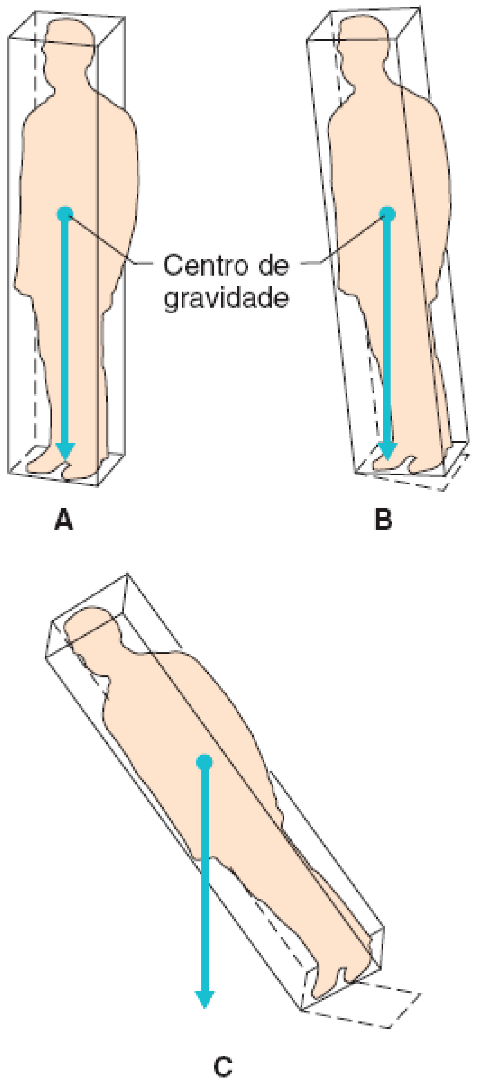


Figura 10.13 O centro de gravidade é o ponto em um objeto no qual, se uma corda fosse fixada e tracionada, toda a força para baixo em virtude da gravidade estaria exatamente equilibrada. **A.** O centro de gravidade deve permanecer dentro das projeções verticais superiores da base do objeto (a caixa alta desenhada) para que a estabilidade possa ser mantida. **B.** Condições estáveis. A caixa está ligeiramente inclinada, porém o centro de gravidade permanece dentro da área da base – o retângulo tracejado no solo –, de modo que a caixa pode retornar à sua posição vertical. **C.** Condições instáveis. A caixa está tão inclinada que seu centro de gravidade não está mais acima de qualquer parte da base do objeto, de modo que ele irá cair.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O efeito da gravidade sobre a postura estável reflete o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Cite outras maneiras pelas quais a gravidade irá influenciar as funções fisiológicas, incluindo, entre outras, a função motora.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As vias aferentes dos reflexos posturais provêm de três origens: os olhos, o aparelho vestibular e os receptores envolvidos na propriocepção (p. ex., receptores articulares, musculares e de tato). As vias eferentes são constituídas pelos neurônios motores alfa para os músculos esqueléticos, e os centros de integração consistem nas redes de neurônios no tronco encefálico e na medula espinal.

Além desses centros de integração, existem centros no encéfalo que formam uma representação interna da geometria do corpo, de suas condições de apoio e de sua orientação em relação ao eixo vertical. Essa representação interna serve a dois propósitos: (1) fornece uma estrutura de referência para a percepção da posição do corpo e sua orientação no espaço e para o

planejamento das ações; e (2) contribui para a estabilidade por meio dos controles motores envolvidos na manutenção da postura ortostática.

Existem muitos exemplos familiares do uso dos reflexos para manter a postura ortostática; um deles é o reflexo extensor cruzado. Quando uma perna é flexionada e elevada do solo, a outra é estendida mais fortemente para sustentar o peso do corpo, e as posições das várias partes do corpo são deslocadas para mover o centro de gravidade sobre a única perna de sustentação do peso. Esse deslocamento do centro de gravidade, como mostra a **Figura 10.14**, constitui um importante componente no mecanismo de passada da locomoção.

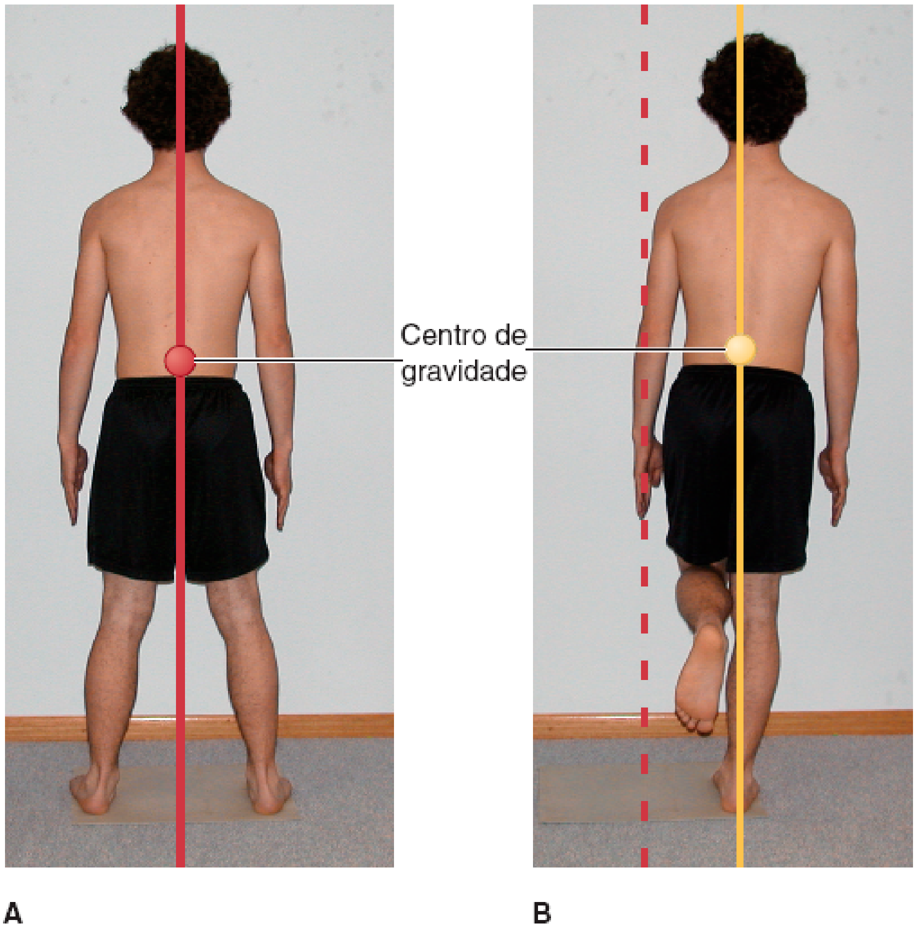


Figura 10.14 Alterações posturais com o passo. **A.** Postura ortostática normal. O centro de gravidade cai diretamente entre os dois pés. **B.** À medida que o pé esquerdo é elevado, todo o corpo inclina-se para a direita, de modo que o centro de gravidade é deslocado para o pé direito. A linha tracejada em (**B**) indica a localização do centro de gravidade quando o indivíduo estava em posição ortostática sobre ambos os pés.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como a postura mostrada em (**B**) poderia influenciar as contrações dos músculos dos ombros desse indivíduo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

São necessários impulsos aferentes de várias fontes para os ajustes posturais perfeitos; contudo, a interferência em qualquer um desses impulsos isoladamente não faz com que uma pessoa caia para frente. As pessoas cegas mantêm o seu equilíbrio muito bem com apenas uma ligeira perda de precisão, e os indivíduos cujos mecanismos vestibulares foram destruídos podem, com extensa reabilitação, ter uma incapacidade muito pequena na vida diária, contanto que o seu sistema visual e os receptores somáticos estejam funcionando.

Pode-se concluir, a partir desses exemplos, que os mecanismos de controle postural não são apenas efetivos e flexíveis, mas também altamente adaptáveis.

10.6 Deambulação

A deambulação exige a coordenação de numerosos músculos, cada um deles ativado no grau preciso e no momento exato. A deambulação é iniciada ao deixar que o corpo se projete para frente até uma posição instável e, em seguida, ao mover uma das pernas para frente para fornecer apoio. Quando os músculos extensores são ativados no lado de apoio do corpo para sustentar o peso corporal, os músculos extensores contralaterais são inibidos por inervação recíproca, permitindo que o membro que não está sustentando o corpo seja flexionado e levado para a frente. Os movimentos alternados e cíclicos da deambulação são produzidos,

em grande parte, por redes de interneurônios na medula espinal, no nível local. As redes de interneurônios coordenam os impulsos eferentes dos vários grupos de neurônios motores que controlam os músculos apropriados dos braços, dos ombros, do tronco, dos quadris, das pernas e dos pés.

A rede de neurônios depende tanto das propriedades de marca-passo espontâneo das membranas plasmáticas quanto da atividade sináptica padronizada para estabelecer seus ritmos. Todavia, ao mesmo tempo, as redes são notavelmente adaptáveis, e uma única rede pode gerar numerosos padrões diferentes de atividade neural, dependendo de seus impulsos aferentes. Esses impulsos provêm de outros interneurônios locais, de fibras aferentes e de vias descendentes.

Essas complexas redes neurais da medula espinal podem até produzir o movimento rítmico dos membros na ausência de impulsos de comando provenientes das vias descendentes. Isso foi demonstrado em experimentos clássicos envolvendo animais cujos cérebros foram cirurgicamente separados da medula espinal, exatamente acima do tronco encefálico. Apesar da ausência completa de percepção sensorial e movimento voluntário, quando suspensos em uma posição que permitia o contato dos membros com uma esteira, eram iniciadas ações de deambulação e corrida normais por reflexos espinais provenientes do contato com a superfície em movimento. Isso demonstra que os impulsos aferentes e as redes neurais locais da medula espinal contribuem de modo substancial para a coordenação da locomoção.

Em condições normais, ocorre ativação neural no córtex cerebral, no cerebelo e no tronco encefálico, bem como na medula espinal, durante a locomoção. Além disso, os níveis intermediários e superiores da hierarquia do controle motor são necessários para o controle postural, os comandos de predomínio voluntário (como frear os passos para saltar sobre uma poça de água) e adaptações ao ambiente (como atravessar um rio sobre pedras irregularmente espaçadas). A lesão de até mesmo pequenas áreas do córtex sensorimotor pode causar distúrbios pronunciados da marcha, o que demonstra sua importância no controle locomotor.

RESUMO

Os músculos esqueléticos são controlados pelos seus neurônios motores. Todos os neurônios motores que controlam determinado músculo formam um grupo de neurônios motores.

Hierarquia do controle motor

I. Os sistemas neurais que controlam os movimentos corporais podem ser conceituados como dispostos em uma hierarquia de controle motor.
   a. O nível mais alto determina a intenção geral de uma ação.
   b. O nível intermediário estabelece um programa motor e especifica as posturas e os movimentos necessários para a execução da ação planejada, levando em consideração a informação sensorial que indica a posição do corpo.
   c. Por fim, o nível local determina que neurônios motores serão ativados.
   d. À medida que o movimento progride, a informação sobre o que os músculos estão fazendo é retroalimentada para os centros de controle motor, os quais fazem correções do programa.
   e. Quase todas as ações possuem componentes voluntários e involuntários.

Controle local dos neurônios motores

I. Os impulsos aferentes diretos para os neurônios motores provêm, em sua maioria, de interneurônios locais, os quais recebem impulsos de receptores periféricos, das vias descendentes e de outros interneurônios.
II. O comprimento do músculo e a velocidade das mudanças no comprimento são monitorados por receptores de estiramento do fuso muscular.
   a. A ativação desses receptores inicia o reflexo de estiramento, que inibe os neurônios motores dos antagonistas ipsolaterais e ativa os do músculo alongado e seus sinergistas. Isso proporciona um controle do comprimento do músculo por retroalimentação negativa.
   b. A tensão exercida sobre os receptores de estiramento é mantida durante a contração muscular pela ativação dos neurônios motores gama para as fibras musculares do fuso.
   c. Os neurônios motores alfa e gama são geralmente coativados.
III. A tensão muscular é monitorada pelos órgãos tendíneos de Golgi. Por meio de interneurônios, eles ativam sinapses inibitórias sobre os neurônios motores do músculo em contração e sinapses excitatórias sobre os neurônios motores dos antagonistas ipsolaterais. Isso proporciona um controle da tensão muscular por retroalimentação negativa.
IV. O reflexo de retirada excita os músculos flexores ipsolaterais e inibe os músculos extensores ipsolaterais. O reflexo extensor cruzado excita os músculos extensores contralaterais e inibe os músculos flexores contralaterais.

Centros motores do encéfalo e as vias descendentes que eles controlam

I. Os neurônios no córtex motor estão anatomicamente dispostos em um mapa somatotrópico.
II. Diferentes áreas do córtex sensorimotor desempenham funções distintas, porém com muita sobreposição na sua atividade.
III. Os núcleos da base formam um elo em um circuito que se origina no córtex sensorimotor e retorna a ele. Esses núcleos subcorticais facilitam alguns comportamentos motores, enquanto inibem outros.
IV. O cerebelo coordena a postura e o movimento, além de participar na aprendizagem motora.

V. As vias corticoespinais passam diretamente do córtex sensorimotor para os neurônios motores na medula espinal (ou no tronco encefálico, no caso das vias corticobulbares) ou, mais comumente, para interneurônios próximos aos neurônios motores.
   a. Em geral, os neurônios de um lado do encéfalo controlam os músculos do outro lado do corpo.
   b. As vias corticoespinais controlam predominantemente os movimentos finos e precisos.
   c. Algumas fibras corticoespinais afetam a transmissão da informação nas vias aferentes.

VI. Outras vias descendentes originam-se do tronco encefálico, controlam os músculos no mesmo lado do corpo e estão envolvidas principalmente na coordenação de grandes grupos de músculos utilizados na postura e na locomoção.

VII. Existe uma interação significativa entre as duas vias descendentes.

Tônus muscular

I. A hipertonia, conforme observado na espasticidade e rigidez, ocorre habitualmente em distúrbios das vias descendentes.

II. A hipotonia pode ser observada na doença cerebelar ou, com mais frequência, na doença dos neurônios motores alfa ou dos músculos.

Manutenção da postura ortostática e do equilíbrio

I. A manutenção da postura e do equilíbrio depende de impulsos provenientes dos olhos, do aparelho vestibular e dos proprioceptores somáticos.

II. Para manter o equilíbrio, o centro de gravidade do corpo precisa ser mantido sobre a base de sustentação do corpo.

III. O reflexo extensor cruzado é um reflexo postural.

Deambulação

I. A atividade das redes de interneurônios na medula espinal produz os movimentos alternados e cíclicos da locomoção.

II. Esses geradores de padrões são controlados por vias corticoespinais e descendentes do tronco encefálico, e são afetados por retroalimentação e por programas motores.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva o controle motor em termos da hierarquia conceitual do controle motor. Utilize os seguintes termos: *níveis superiores, intermediários* e *locais; programa motor; vias descendentes;* e *neurônio motor*.
2. Cite as características das ações voluntárias.
3. Pegar um livro, por exemplo, envolve componentes tanto voluntários quanto involuntários. Cite os componentes dessa ação e indique se cada um deles é voluntário ou involuntário.
4. Liste os impulsos aferentes que podem convergir sobre os interneurônios ativos no controle motor local.
5. Desenhe um fuso muscular dentro de um músculo, rotulando o fuso, as fibras musculares intrafusais e extrafusais, os receptores de estiramento, as fibras aferentes e as fibras eferentes alfa e gama.
6. Descreva os componentes do reflexo patelar (estímulo, receptor, via aferente, centro de integração, via eferente, efetor e resposta).
7. Descreva a principal função da coativação alfa–gama.
8. Diferencie as seguintes áreas do córtex cerebral: sensorimotora, motora primária, pré-motora e motora suplementar.
9. Compare os dois tipos principais de vias motoras descendentes em termos de sua estrutura e função.
10. Descreva as funções desempenhadas pelos núcleos da base e pelo cerebelo no controle motor.
11. Explique como a hipertonia pode resultar de uma doença das vias descendentes.
12. Explique como a hipotonia pode resultar de doença do neurônio motor inferior.
13. Explique a função do reflexo extensor cruzado na estabilidade postural.
14. Explique a função das redes interneurais na deambulação, incorporando, em sua discussão, os seguintes termos: *interneurônios, inervação recíproca, músculo sinergista, antagonista* e *retroalimentação*.

TERMOS-CHAVE

Grupo de neurônios motores

10.1 Hierarquia do controle motor

Córtex sensorimotor
Movimento voluntário
Programa motor
Propriocepção
Vias descendentes

10.2 Controle local dos neurônios motores

Coativação alfa–gama
Fibra extrafusais

Fibras intrafusais
Fuso muscular
Inervação recíproca
Músculos sinergistas
Neurônios motores alfa
Neurônios motores gama
Órgão tendíneo de Golgi
Polissináptico
Receptores de estiramento do fuso muscular
Reflexo de estiramento
Reflexo de retirada
Reflexo extensor cruzado
Reflexo monossináptico
Reflexo patelar

10.3 Centros motores do encéfalo e as vias descendentes que eles controlam

Área pré-motora
Córtex associativo do lobo parietal
Córtex motor
Córtex motor primário
Córtex motor suplementar
Córtex somatossensorial
Mapa somatotrópico
Núcleos da base
Sistema extrapiramidal
Sistema piramidal
Substância negra
Tratos piramidais
Via corticobulbar
Vias corticoespinais
Vias do tronco encefálico

10.4 Tônus muscular

Neurônios motores inferiores
Neurônios motores superiores
Tônus muscular

10.5 Manutenção da postura ortostática e equilíbrio

Reflexos posturais

TERMOS CLÍNICOS

10.3 Centros motores do encéfalo e as vias descendentes que eles controlam

Acinesia
Bradicinesia
Doença cerebelar
Doença de Parkinson
Estimulação cerebral profunda
Levodopa (L-dopa)
MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina)
Tremor intencional

10.4 Tônus muscular

Câibras
Espasmos
Espasticidade

Distúrbios do neurônio motor superior
Fenômeno do canivete de mola
Flácido
Hipertonia
Hipotonia
Rigidez

Estudo de caso clínico

CAPÍTULO 10 Desenvolvimento de rigidez dos músculos da mandíbula em uma mulher após ferida puntiforme



Uma mulher de 55 anos de idade com queixas de dor muscular foi levada pelo marido a uma clínica de cuidados de urgência. A mulher tinha dificuldade em falar, de modo que o marido explicou que, nos últimos 3 dias, os músculos das costas e da mandíbula dela haviam se tornado gradualmente mais rígidos e mais dolorosos. Por ocasião de sua chegada à clínica, a paciente mal conseguia abrir a boca o suficiente para beber com um canudo. Até aquela semana, estava em perfeita saúde, não tinha nenhuma história de alergias ou intervenções cirúrgicas e não estava fazendo uso regular de nenhum medicamento. No momento do exame, a pressão arterial era de 122/70 mmHg e a temperatura, de 36,9°C. A não ser a rigidez da mandíbula, os achados no exame de cabeça e pescoço mostraram-se normais sob os demais aspectos, os sons pulmonares estavam limpos e as bulhas cardíacas, normais. Ao avaliar os membros da paciente, o médico percebeu que a perna direita estava enfaixada logo abaixo do joelho. Pouco mais de 1 semana antes dessa visita, a mulher estava trabalhando em seu jardim, tropeçou e caiu sobre um ancinho, perfurando sua canela (região anterior da perna). A ferida não sangrou muito, de modo que ela mesma lavou o local e colocou uma faixa. A retirada da faixa revelou uma área eritematosa (avermelhada) elevada, de 5 cm de largura, ao redor de uma ferida puntiforme de 0,5 cm recoberta por uma crosta. O médico fez então a pergunta-chave: quando ela havia recebido pela última vez a vacina antitetânica de reforço? Havia tanto tempo que nem a mulher nem o marido conseguiram lembrar exatamente da data – mais de 20 anos, acreditavam. Essa informação específica, juntamente com a ferida na perna e os sintomas, levou o médico a concluir que a mulher tinha contraído tétano. Tendo em vista que o tétano é uma condição potencialmente fatal, a mulher foi internada no hospital.

Reflita e revise 1

- Quais são as duas maneiras básicas pelas quais os neurônios motores alfa são controlados no nível da medula espinal?

O ***tétano*** é um distúrbio neurológico que resulta de diminuição dos impulsos inibitórios para os neurônios motores alfa. Ocorre quando os esporos de *Clostridium tetani*, uma bactéria comumente encontrada em solos adubados por estrume, invadem uma ferida pouco oxigenada (**Figura 10.15**). A proliferação da bactéria em condições anaeróbicas induz a secreção de uma neurotoxina, denominada ***tetanospasmina*** (algumas vezes designada como toxina tetânica ou neurotoxina tetânica; ver Capítulo 6), que penetra nos neurônios motores alfa e, em seguida, é transportada de modo retrógrado para o SNC. Uma vez no SNC, a tetanospasmina é liberada em interneurônios inibitórios no tronco encefálico e na medula espinal. Em seguida, a toxina bloqueia a liberação do neurotransmissor inibitório desses interneurônios. Isso permite que os impulsos excitatórios normais passem a dominar o controle dos neurônios motores alfa, resultando em disparo de potenciais de ação de alta frequência que provoca aumento do tônus muscular e espasmos.

Como a toxina ataca os interneurônios ao seguir um trajeto retrógrado ao longo dos axônios dos neurônios motores alfa, os músculos com neurônios motores curtos são os primeiros afetados. Os músculos da cabeça estão incluídos nessa categoria, em particular os que movem a mandíbula. A mandíbula permanece rigidamente fechada, visto que os músculos que a fecham são muito mais fortes do que os que a abrem. O aparecimento precoce desse sintoma no processo da doença explica o nome comum desse distúrbio, ***trismo*** (***"trava-queixo"***). O tétano sem tratamento é fatal, visto que a contração espástica progressiva de todos os músculos esqueléticos acaba afetando os músculos envolvidos na respiração, com consequente asfixia.

O tratamento do tétano inclui: (1) a limpeza e a esterilização das feridas; (2) a administração de antibióticos para matar as bactérias; (3) a injeção de anticorpos, conhecidos como ***imunoglobulina antitetânica*** (***TIG***), que se ligam à toxina; (4) a administração de agentes bloqueadores neuromusculares para relaxar e/ou paralisar os músculos espásticos; e (5) ventilação mecânica dos pulmões para manter o fluxo de ar apesar de os músculos respiratórios estarem espásticos ou paralisados. Com tratamento imediato, 80 a 90% das vítimas de tétano recuperam-se por completo. Entretanto, podem ser necessários vários meses, visto que as terminações axônicas inibitórias lesionadas pela toxina precisam crescer novamente.

Neste caso, a paciente teve sorte de ter tido uma imunidade parcial com as vacinas administradas anteriormente na sua vida e ter recebido tratamento imediato. Em consequência, sua doença foi relativamente leve e não exigiu várias semanas de hospitalização, com paralisia induzida farmacologicamente e ventilação, como é

necessário nos casos mais graves. A paciente recebeu imediatamente injeções intramusculares de TIG, bem como uma combinação de antibióticos potentes para tomar nos próximos 10 dias. A ferida na perna foi cirurgicamente aberta, totalmente limpa e monitorada rigorosamente durante a semana seguinte, à medida que a vermelhidão e o edema foram desaparecendo de modo gradual. Dentro de 2 dias, os músculos da mandíbula e das costas já estavam relaxados. A paciente recebeu alta com prescrição para continuar o ciclo completo de antibióticos e retornar imediatamente em caso de reaparecimento de qualquer sintoma muscular. Por ocasião da alta, ela também foi vacinada para estimular a produção de seus próprios anticorpos contra a toxina tetânica e foi aconselhada a receber um reforço contra o tétano pelo menos a cada 10 anos.

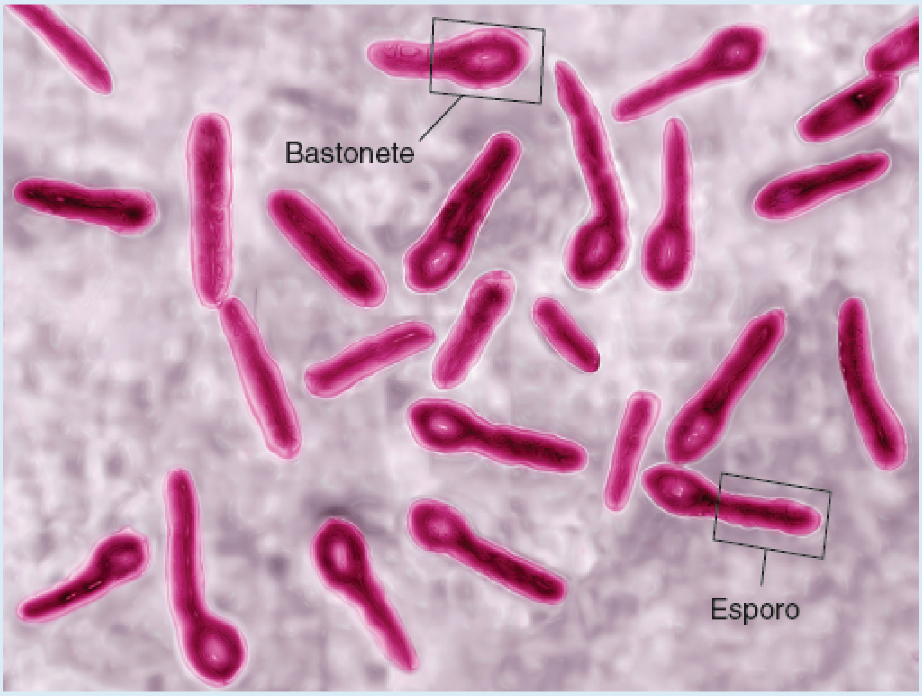


Figura 10.15 *Clostridium tetani* (aumento de aproximadamente 1.000 ×). As bactérias maduras contêm uma região semelhante a um bastonete e uma região do esporo que contém o DNA e que é extremamente resistente ao calor e outros desafios ambientais.

Termos clínicos: imunoglobulina antitetânica (TIG), tétano, tetanospasmina, trismo

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual é a afirmativa correta sobre a organização hierárquica do controle motor?
   a. A contração dos músculos esqueléticos só pode ser iniciada por neurônios no córtex cerebral.
   b. Os núcleos da base participam na criação de um programa motor, que especifica o padrão de atividade neural necessária para um movimento voluntário.
   c. Os neurônios do cerebelo possuem axônios longos que fazem sinapse diretamente em neurônios motores alfa no corno ventral da medula espinal.
   d. Os corpos celulares dos neurônios motores alfa são encontrados na região motora primária do córtex cerebral.
   e. Os neurônios com corpos celulares localizados nos núcleos da base podem formar sinapses excitatórias ou inibitórias sobre as células musculares esqueléticas.
2. No reflexo de estiramento:
   a. Os órgãos tendíneos de Golgi ativam a contração nas fibras musculares extrafusais conectadas a esse tendão.
   b. O alongamento dos receptores do fuso muscular em um músculo leva à contração de um músculo antagonista.
   c. Os potenciais de ação dos receptores do fuso muscular em um músculo formam sinapses excitatórias monossinápticas em neurônios motores para fibras extrafusais dentro dos mesmos músculos.
   d. O afrouxamento das fibras intrafusais dentro de um músculo ativa os neurônios motores gama que formam sinapses excitatórias com fibras extrafusais dentro do mesmo músculo.
   e. Os neurônios aferentes para o córtex sensorimotor estimulam a contração do músculo agonista e inibem o músculo antagonista.
3. O que pode resultar em contração reflexa dos músculos extensores da perna direita?
   a. Pisar uma tacha com o pé esquerdo.

   b. Alongar os músculos flexores da perna direita.
   c. Deixar cair um martelo sobre o hálux direito.
   d. Potenciais de ação dos órgãos tendíneos de Golgi nos músculos extensores da perna direita.
   e. Potenciais de ação dos receptores do fuso muscular nos flexores da perna direita.

4. Se eletrodos implantados fossem utilizados para estimular potenciais de ação nos neurônios motores gama para os músculos flexores do braço esquerdo, qual seria o resultado mais provável?
   a. Inibição dos músculos flexores do braço esquerdo.
   b. Diminuição dos potenciais de ação dos receptores do fuso muscular no braço esquerdo.
   c. Diminuição dos potenciais de ação dos órgãos tendíneos de Golgi no braço esquerdo.
   d. Aumento dos potenciais de ação ao longo dos neurônios motores alfa para os músculos flexores do braço esquerdo.
   e. Contração dos músculos flexores no braço direito.

5. Onde se localiza o córtex motor primário?
   a. No cerebelo.
   b. No lobo occipital do cérebro.
   c. Entre o córtex somatossensorial e a área pré-motora do cérebro.
   d. No corno ventral da medula espinal.
   e. Imediatamente posterior ao córtex associativo do lobo parietal.

Verdadeiro ou Falso

6. Os neurônios no córtex motor primário do hemisfério cerebral direito controlam principalmente os músculos no lado esquerdo do corpo.
7. Os pacientes com distúrbios do neurônio motor superior geralmente apresentam uma redução do tônus muscular e paralisia flácida.
8. Os neurônios que descem na via corticoespinal controlam principalmente a musculatura do tronco e os reflexos posturais, enquanto os neurônios das vias do tronco encefálico controlam os movimentos motores finos das extremidades distais.
9. Em pacientes com doença de Parkinson, um excesso de dopamina dos neurônios da substância negra provoca tremores intencionais quando o indivíduo executa movimentos voluntários.
10. A doença tétano ocorre quando uma toxina bacteriana bloqueia a liberação do neurotransmissor inibitório.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Que alterações devem ocorrer no reflexo patelar após a destruição dos neurônios motores gama? *Dica:* raciocinar se as fibras intrafusais estão distendidas ou flácidas quando esse teste é realizado.
2. Que alterações devem ocorrer no reflexo patelar após a destruição dos neurônios motores alfa? *Dica:* ver a Figura 10.5; quais são as funções dos neurônios motores alfa?
3. Desenhe um corte transversal da medula espinal e uma parte da coxa (de modo semelhante à Figura 10.6), “conecte” e ative os neurônios, de modo que a perna se transforme em um pilar rígido, ou seja, de modo que não haja flexão do joelho. *Dica:* lembrar-se de incluir os músculos tanto extensores quanto flexores.
4. A hipertonia é habitualmente considerada um sinal de doença das vias motoras descendentes. Como ela também poderia resultar de uma função anormal dos neurônios motores alfa? *Dica:* considerar as sinapses inibitórias.
5. Que neurotransmissores/receptores poderiam constituir alvos efetivos para fármacos usados na prevenção dos espasmos musculares característicos do tétano? *Dica:* considerar os conceitos de agonistas e antagonistas descritos no Capítulo 6.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um dos princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1 estabelece que *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.* Entretanto, as células musculares esqueléticas são inervadas apenas por neurônios motores alfa, que sempre liberam acetilcolina e sempre excitam a sua contração. Qual é o mecanismo que induz relaxamento dos músculos esqueléticos?

2. Outro princípio geral de fisiologia estabelece que *a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência*. De que maneira o reflexo de retirada (ver Figura 10.9) contribui para a manutenção da homeostasia?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 10.3 Lembre-se de que, quando os canais de íons cloreto são abertos, ocorre inibição da despolarização de um neurônio para o limiar (ver Figuras 6.29, 6.30 e texto anexo). Por conseguinte, os neurônios da medula espinal que liberam glicina são interneurônios inibitórios. A estricnina, ao bloquear especificamente os receptores de glicina, desloca o equilíbrio dos impulsos para os neurônios motores a favor dos interneurônios excitatórios, resultando em excitação excessiva. As vítimas de envenenamento por estricnina apresentam contrações musculares excessivas e incontroláveis em todo o corpo; quando os músculos respiratórios são afetados, pode ocorrer asfixia. Esses sintomas assemelham-se àqueles observados no tétano, descritos neste capítulo, no Estudo de Caso Clínico.

Figura 10.6 A estimulação dos neurônios motores gama para os músculos flexores da perna causaria estiramento dos receptores do fuso muscular nesses músculos. Isso iria desencadear um reflexo monossináptico, que causaria a contração dos músculos flexores e, por meio de um interneurônio, os músculos extensores seriam inibidos. Como consequência, ocorreria uma flexão reflexa da perna – o oposto do que ocorre no reflexo patelar típico.

Figura 10.7 Embora o músculo em contração resulte no maior alongamento do tendão, o músculo em si (e, consequentemente, as fibras intrafusais) é alongado principalmente em condições de estiramento passivo. Por conseguinte, os potenciais de ação dos receptores do fuso muscular teriam a maior frequência durante o alongamento passivo.

Figura 10.9 Ao engatinhar, o reflexo extensor cruzado irá ocorrer nos braços, exatamente como ele ocorre nas pernas durante a deambulação. As vias aferentes de dor estimularão os músculos flexores e inibirão os músculos extensores no braço direito, enquanto estimularão os músculos extensores e inibirão os músculos flexores no braço esquerdo. Isso afasta a mão direita do estímulo doloroso, enquanto o braço esquerdo é retificado para sustentar o peso da criança.

Figura 10.11 Diferentes regiões do córtex motor primário desenvolveram diferentes números de neurônios associados a características específicas dos movimentos de determinadas partes do corpo. Dessa maneira, a organização estrutural do córtex motor primário está correlacionada com a capacidade funcional de diferentes partes do corpo. Um exemplo é o controle motor fino necessário para os movimentos dos dedos das mãos ao tocar um piano; esses movimentos exigem um número muito maior de neurônios motores do que o necessário para a habilidade de mover os dedos dos pés.

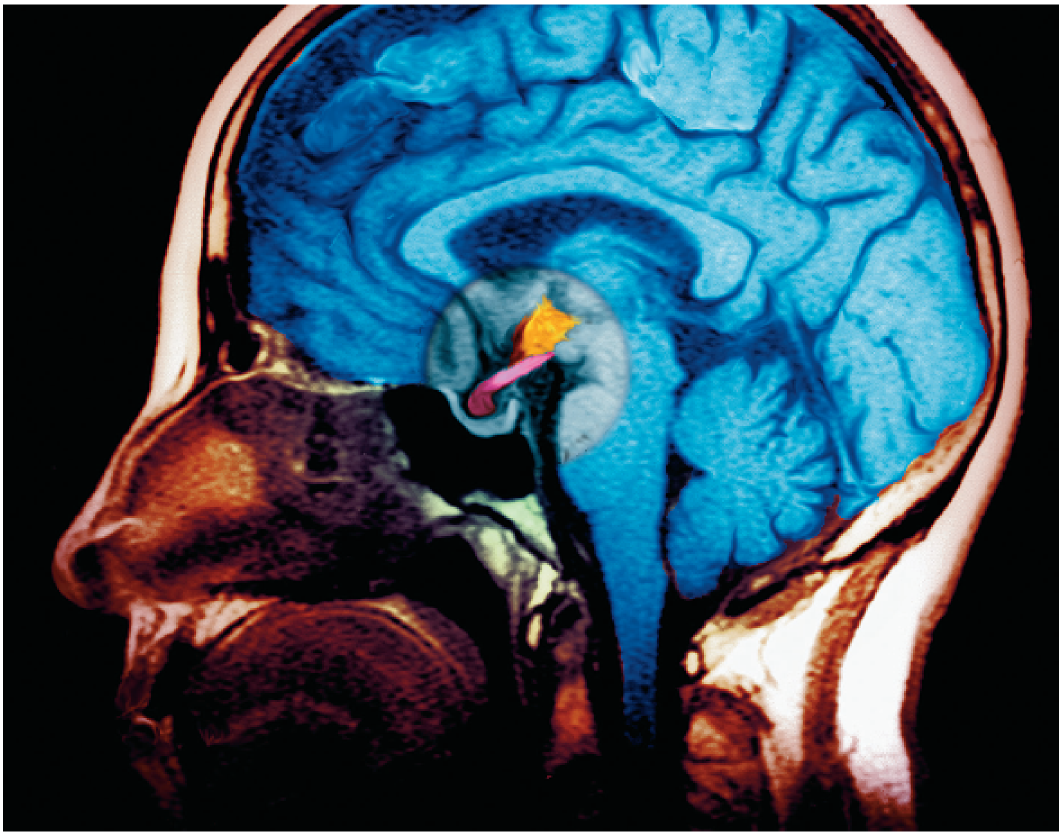
Figura 10.12 Quando uma região do encéfalo é privada de oxigênio e nutrientes, até mesmo por um curto período, isso frequentemente resulta em acidente vascular encefálico – morte das células neuronais (ver Capítulo 6, Seção D). Como o córtex motor primário direito foi lesionado neste caso, o paciente deverá apresentar comprometimento da função motora no lado esquerdo do corpo. Tendo em vista a localização da lesão na linha média, a perna seria a mais afetada (ver Figura 10.11).

Figura 10.13 A gravidade não apenas influencia a postura e o equilíbrio, mas também impõe restrições a muitos tipos de comportamentos motores, como saltar ou até mesmo caminhar. A simples elevação de uma das pernas para dar um passo exige energia para vencer a gravidade, manter uma postura estável e a marcha. Além disso, a gravidade influencia o movimento dos líquidos no corpo, como o fluxo de sangue para a cabeça na posição ortostática.

Figura 10.14 Para ficar sobre o pé direito, são ativados os músculos extensores do lado direito e flexores do lado esquerdo do quadril. Isso se assemelha ao que ocorre quando, durante a marcha, uma pessoa eleva a perna esquerda e empurra para frente com o pé direito. Nos adultos, os interneurônios da medula espinal formam geradores de padrões locomotores que conectam os braços e as pernas, ativando-os tipicamente de modo recíproco. Por conseguinte, enquanto um indivíduo permanece sobre o pé direito, os músculos flexores do ombro direito e os músculos extensores do ombro esquerdo tendem a ser ativados.

CAPÍTULO 11

Sistema Endócrino



RM de encéfalo humano, mostrando a conexão entre o hipotálamo (cor alaranjada) e a hipófise (em vermelho).

Nos Capítulos 6 a 8, bem como no Capítulo 10, verificamos que o sistema nervoso constitui um dos dois principais sistemas de controle do corpo. Voltaremos agora nossa atenção ao outro – o sistema endócrino. O **sistema endócrino** é constituído por todas as glândulas sem ductos, denominadas **glândulas endócrinas,** que secretam hormônios, bem como por células secretoras de hormônios localizadas em diversos órgãos, como o encéfalo, o coração, os rins, o fígado e o estômago. As glândulas exócrinas (que possuem ductos) serão discutidas no Capítulo 15. Os **hormônios** são mensageiros químicos que entram no sangue, o qual os transporta de seus locais de secreção até as células sobre as quais atuam. As células influenciadas por determinado hormônio, que expressam o receptor desse hormônio, são conhecidas como suas células-alvo. O objetivo deste capítulo é inicialmente apresentar um panorama detalhado da endocrinologia – ou seja, uma análise estrutural e funcional das características gerais dos hormônios –, seguido de uma análise mais detalhada de vários sistemas hormonais importantes. Antes de prosseguir, seria apropriado rever os princípios das interações ligante–receptor e da sinalização celular, os quais foram descritos nos Capítulo 3 (Seção C) e no Capítulo 5, visto que dizem respeito aos mecanismos pelos quais os hormônios exercem suas ações.

Os hormônios ligam funcionalmente vários sistemas orgânicos entre si. Por conseguinte, vários dos princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1 aplicam-se ao estudo do sistema endócrino, incluindo o princípio de que as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas às outras. Essa coordenação é fundamental para a manutenção da homeostasia, que é importante para a saúde e a sobrevivência – outro princípio geral importante de fisiologia, que será descrito nas Seções C, D e F. Em muitos casos, as ações de determinado hormônio podem ser potencializadas, inibidas ou contrabalançadas pelas ações de outro hormônio. Isso ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que trabalham, com frequência, em oposição, o que será particularmente relevante nas seções dedicadas ao controle endócrino do metabolismo e da função hipofisária. A ligação dos hormônios às suas proteínas carreadoras e aos receptores ilustra o princípio geral de fisiologia por meio do qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. A anatomia da conexão entre o hipotálamo e a adeno-hipófise demonstra que a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela (controle hipotalâmico da função da adeno-hipófise). A captação regulada de iodo pelas células da glândula tireoide que sintetizam os hormônios tireoidianos demonstra o princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre uma troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares. Por fim, esse capítulo ilustra o princípio geral de fisiologia de que o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos. ■

Seção A ■ Características Gerais dos Hormônios e dosSistemas de Controle Hormonal

11.1 Hormônios e glândulas endócrinas

As glândulas endócrinas distinguem-se de outro tipo de glândulas no corpo, denominadas exócrinas. As glândulas exócrinas secretam seus produtos em um ducto, a partir do qual as secreções saem do corpo (como o suor) ou entram no lúmen de outro órgão, como os intestinos. Por outro lado, as glândulas endócrinas carecem de ductos e liberam seus hormônios no sangue (**Figura 11.1**). Na verdade, os hormônios são inicialmente liberados no líquido intersticial, a partir do qual se difundem para o sangue; entretanto, para simplificar, omitiremos frequentemente a etapa do líquido intersticial nessa discussão.

O **Quadro 11.1** fornece um resumo da maioria das glândulas endócrinas e de outros órgãos secretores de hormônios, dos hormônios secretados e de algumas das principais funções controladas por eles. O sistema endócrino difere da maioria dos outros sistemas orgânicos do corpo, visto que os diversos componentes não possuem uma conexão anatômica; entretanto, formam um sistema no sentido funcional. O leitor poderá ficar intrigado ao verificar que alguns órgãos – por exemplo, o coração –, que claramente desempenham outras funções, estão, entretanto, incluídos como parte do sistema endócrino. A explicação é que, além das células que desempenham outras funções, o órgão também contém células que secretam hormônios.

No Quadro 11.1, observe também que o hipotálamo, o qual constitui parte do encéfalo, é considerado componente do sistema endócrino. Isso se deve ao fato de que os mensageiros químicos liberados por determinadas terminações axônicas, tanto no hipotálamo quanto na sua extensão, a neuro-hipófise, não funcionam como neurotransmissores, afetando células adjacentes, porém entram, na verdade, na corrente sanguínea como hormônios. Em seguida, o sangue os transporta até seus locais de ação.

O Quadro 11.1 demonstra a existência de um grande número de glândulas endócrinas e hormônios. Este capítulo não é totalmente abrangente. Alguns dos hormônios listados no Quadro 11.1 são mais bem-considerados no contexto dos sistemas de controle de que participam. Por exemplo, os hormônios pancreáticos (a insulina e o glucagon) são descritos no Capítulo 16, no contexto do metabolismo orgânico, enquanto os hormônios reprodutores são extensamente discutidos no Capítulo 17.

A partir do Quadro 11.1, fica também evidente o fato de que uma única glândula pode secretar múltiplos hormônios. Nesses casos, o padrão habitual é que um único tipo de célula secrete apenas um hormônio, de modo que a secreção de diversos hormônios reflita a presença de diferentes tipos de células endócrinas na mesma glândula. Todavia, em alguns casos, uma única célula pode secretar mais de um hormônio ou diferentes formas do mesmo hormônio.

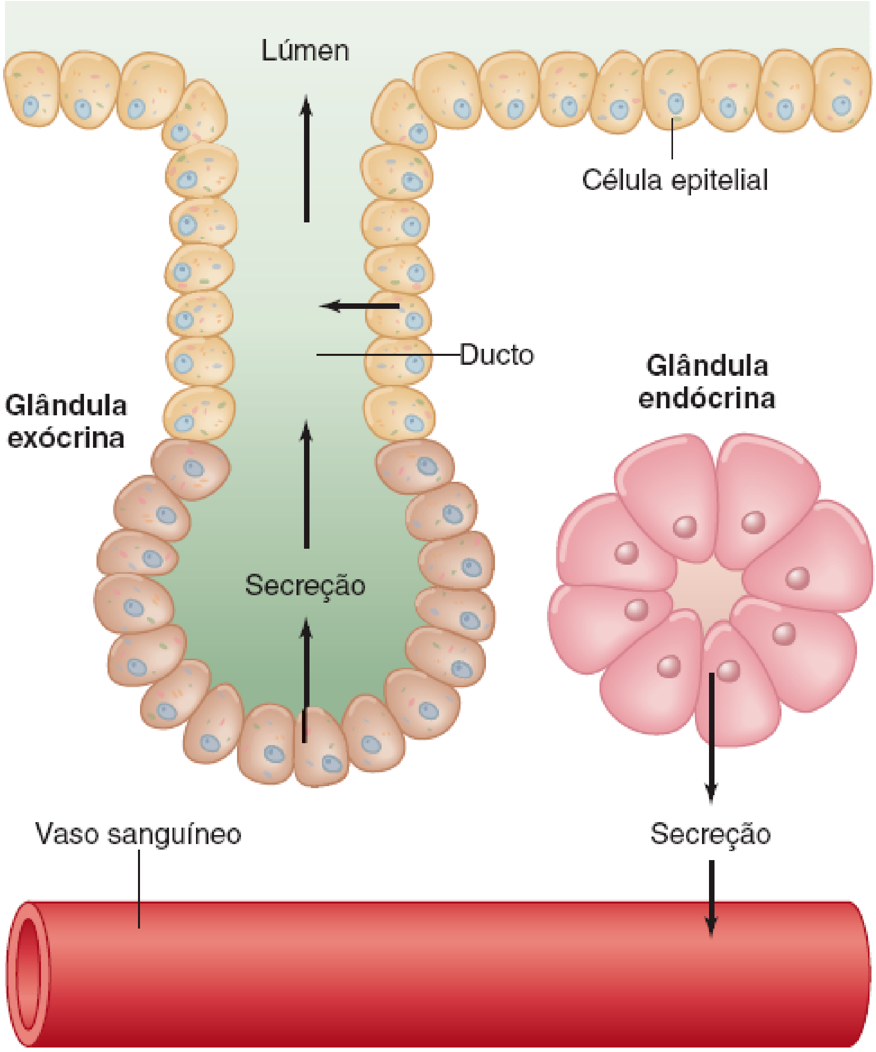


Figura 11.1 As secreções das glândulas exócrinas entram em ductos, a partir dos quais saem do corpo ou, conforme ilustrado aqui, conectam-se ao lúmen de uma estrutura, como o intestino, ou à superfície da pele. Por outro lado, as glândulas endócrinas secretam hormônios que entram no líquido intersticial e sofrem difusão na corrente sanguínea, a partir da qual podem alcançar células-alvo distantes.

Por fim, em alguns casos, um hormônio secretado por uma célula de glândula endócrina também pode ser secretado por outros tipos de células, atuando, nesses outros locais, como neurotransmissor, como substância parácrina ou como substância autócrina. Por exemplo, a somatostatina, um hormônio produzido por neurônios no hipotálamo, também é secretada por células do estômago e do pâncreas, onde exerce ações parácrinas locais.

11.2 Estruturas e síntese dos hormônios

Os hormônios são divididos em três classes estruturais principais: (1) aminas; (2) peptídios e proteínas; e (3) esteroides.

Hormônios amínicos

Os **hormônios amínicos** são derivados do aminoácido tirosina. Incluem os **hormônios tireoidianos** (produzidos pela glândula tireoide) e as catecolaminas **epinefrina** e **norepinefrina** (sintetizadas pela medula suprarrenal) e **dopamina** (produzida pelo hipotálamo). A estrutura e a síntese dos hormônios tireoidianos que contêm iodo serão descritas de modo detalhado na Seção C deste capítulo. Por enquanto, suas estruturas são apresentadas na **Figura 11.2**. O Capítulo 6 descreveu as estruturas das catecolaminas e as etapas envolvidas na sua síntese; suas estruturas são reproduzidas aqui, na Figura 11.2.

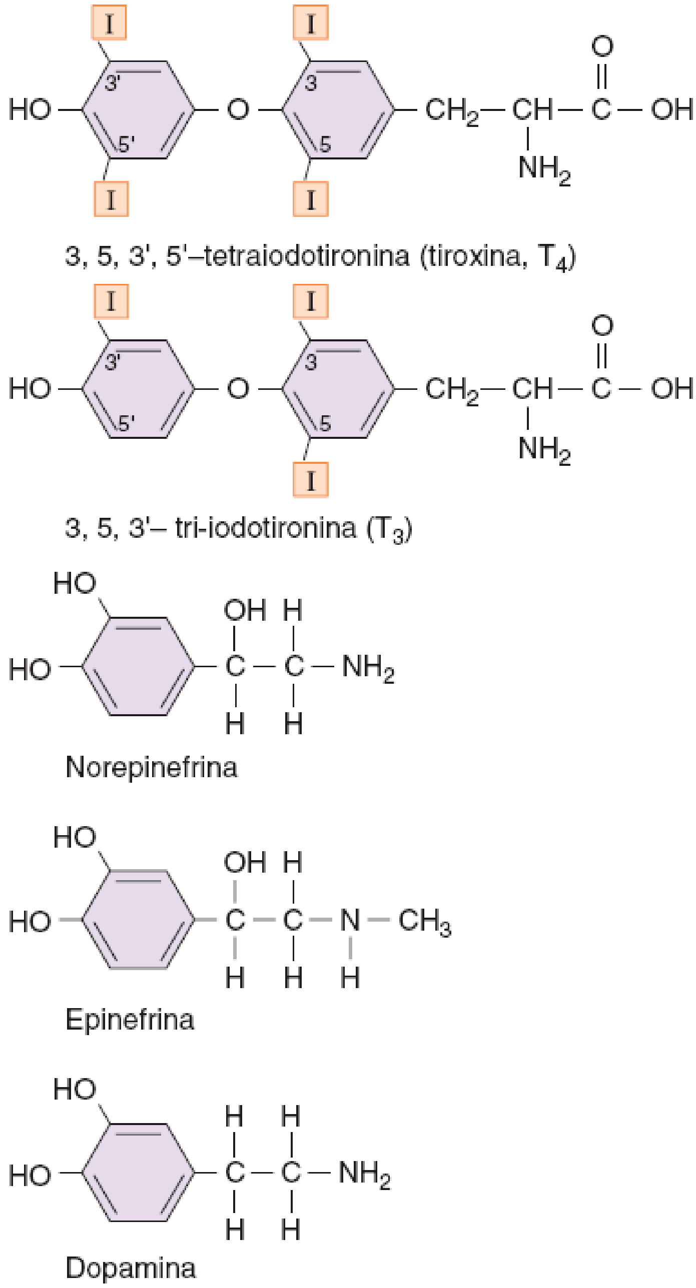


Figura 11.2 Estruturas químicas dos hormônios amínicos: tiroxina e tri-iodotironina (hormônios tireoidianos) e norepinefrina, epinefrina e dopamina (catecolaminas). Os dois hormônios da tireoide diferem apenas por um átomo de iodo, uma diferença assinalada nas abreviaturas T_3 e T_4. As posições dos átomos de carbono nos dois anéis de T_3 e T_4 são numeradas; isso proporciona a base para os nomes completos da T_3 e da T_4, conforme mostrado na figura. A T_4 é o principal produto secretor da glândula tireoide, porém é ativada em T_3, muito mais potente nos tecidos-alvo.

Existem duas glândulas suprarrenais, uma acima de cada rim. Cada **glândula suprarrenal** é composta de **medula suprarrenal** interna, que secreta catecolaminas, e de um **córtex suprarrenal** circundante, que secreta hormônios esteroides. A medula suprarrenal consiste, na realidade, em um gânglio simpático modificado, cujos corpos celulares não possuem axônios. Na verdade, eles liberam suas secreções no sangue, preenchendo, assim, um dos critérios para a sua classificação como glândula endócrina.

A medula suprarrenal secreta principalmente duas catecolaminas, a epinefrina e a norepinefrina. Nos seres humanos, a medula suprarrenal secreta aproximadamente 4 vezes mais epinefrina do que norepinefrina. Isso se deve ao fato de que a medula suprarrenal expressa grandes quantidades de uma enzima denominada feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), a qual catalisa a reação que converte a norepinefrina em epinefrina. A epinefrina e a norepinefrina exercem ações semelhantes às dos nervos simpáticos, os quais, por não expressarem a PNMT, produzem apenas norepinefrina. Essas ações são descritas em vários capítulos e estão resumidas na Seção B deste.

Quadro 11.1	**Resumo de alguns hormônios importantes.**	
Local de produção	**Hormônio**	**Principal função*** **Controle de:**

Células do tecido adiposo	Leptina, vários outros	Apetite; taxa metabólica; reprodução
Glândulas suprarrenais:		
Córtex suprarrenal	Cortisol	Metabolismo orgânico; resposta ao estresse; sistema imune; desenvolvimento
	Androgênios	Impulso sexual nas mulheres; adrenarca
	Aldosterona	Excreção de Na^+ e de K^+ pelos rins; balanço hídrico extracelular
Medula suprarrenal	Epinefrina e norepinefrina	Metabolismo orgânico, função cardiovascular; resposta ao estresse ("luta-ou-fuga")
Trato gastrintestinal	Gastrina	Motilidade do trato gastrintestinal e secreção de ácido
	Grelina	Apetite
	Secretina	Secreções exócrina e endócrina do pâncreas
	Colecistocinina (CCK)†	Secreção de bile pela vesícula biliar
	Peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)	Secreção de insulina
	Motilina	Motilidade do trato gastrintestinal
Gônadas:		
Ovários: mulher	Estrogênio (estradiol nos seres humanos)	Sistema reprodutor; características sexuais secundárias; crescimento e desenvolvimento; desenvolvimento dos folículos ovarianos
	Progesterona	Endométrio e gravidez
	Inibina	Secreção de hormônio foliculoestimulante (FSH)
	Relaxina	Adaptações cardiovasculares durante a gravidez
Testículos: homem	Androgênio (testosterona e di-hidrotestosterona)	Sistema reprodutor; características sexuais secundárias; crescimento e desenvolvimento; impulso sexual; desenvolvimento dos gametas
	Inibina	Secreção de FSH
	Hormônio antimülleriano (AMH)	Regressão dos ductos de Müller
Coração	Peptídio natriurético atrial (PNA)	Excreção de Na^+ pelos rins; pressão arterial
Hipotálamo	Hormônios hipofisiotrópicos:	Secreção de hormônios pela adeno-hipófise
	Hormônio liberador da corticotropina (CRH)	Secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
	Hormônio liberador da tireotropina (TRH)	Secreção do hormônio tireoestimulante (TSH)
	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Secreção do hormônio do crescimento (GH)
	Somatostatina (SST)	Secreção do hormônio do crescimento
	Hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH)	Secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH)
	Dopamina (DA)	Secreção de prolactina (PRL)
Rins	Eritropoetina (EPO; também produzida no fígado) 1,25-di-hidroxivitamina D	Produção dos eritrócitos na medula óssea Absorção de Ca^{2+} no trato GI
Fígado	Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)	Divisão celular e crescimento dos ossos e de outros tecidos

Pâncreas	Insulina	Glicose plasmática, aminoácidos e ácidos graxos
	Glucagon	Glicose plasmática
Glândulas paratireoides	Paratormônio (PTH)	Ca^{2+} plasmático e íons fosfato; síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D
Pineal	Melatonina	Possível papel nos ciclos circadianos de sono–vigília
Hipófise:		
Adeno-hipófise	Hormônio do crescimento (somatotropina)	Crescimento, principalmente por meio da produção local de IGF-1; metabolismo das proteínas, carboidratos e lipídios
	Hormônio tireoestimulante (tireotropina)	Atividade e crescimento da glândula tireoide
	Hormônio adrenocorticotrófico (corticotropina)	Atividade e crescimento do córtex suprarrenal
	Prolactina	Produção de leite nas mamas
	Hormônios gonadotrópicos:	
	Hormônio foliculoestimulante	
	Homens	Produção de gametas
	Mulheres	Crescimento dos folículos ovarianos
	Hormônio luteinizante:	
	Homens	Produção testicular de testosterona
	Mulheres	Produção ovariana de estradiol, ovulação
	β-lipotropina e β-endorfina	Possivelmente mobilização da gordura e analgesia durante o estresse
Neuro-hipófise‡	Ocitocina	Secreção de leite; motilidade uterina
	Vasopressina (hormônio antidiurético, ADH)	Pressão arterial; excreção de água pelos rins
Placenta	Gonadotropina coriônica humana (hCG)	Secreção de progesterona e de estrogênio pelo corpo lúteo
	Estrogênios	Ver Gônadas: ovários
	Progesterona	Ver Gônadas: ovários
	Lactogênio placentário humano (hPL)	Desenvolvimento das mamas; metabolismo orgânico
Timo	Timopoetina	Função dos linfócitos T
Glândula tireoide	Tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3)	Taxa metabólica; crescimento; desenvolvimento e função do encéfalo
	Calcitonina	Ca^{2+} plasmático em alguns vertebrados (papel incerto nos seres humanos)
Outros (produzidos no sangue)	Angiotensina II	Pressão arterial, produção de aldosterona pelo córtex suprarrenal

*Este quadro não relaciona todas as funções de todos os hormônios.

†Os nomes e as abreviaturas em parênteses são sinônimos.

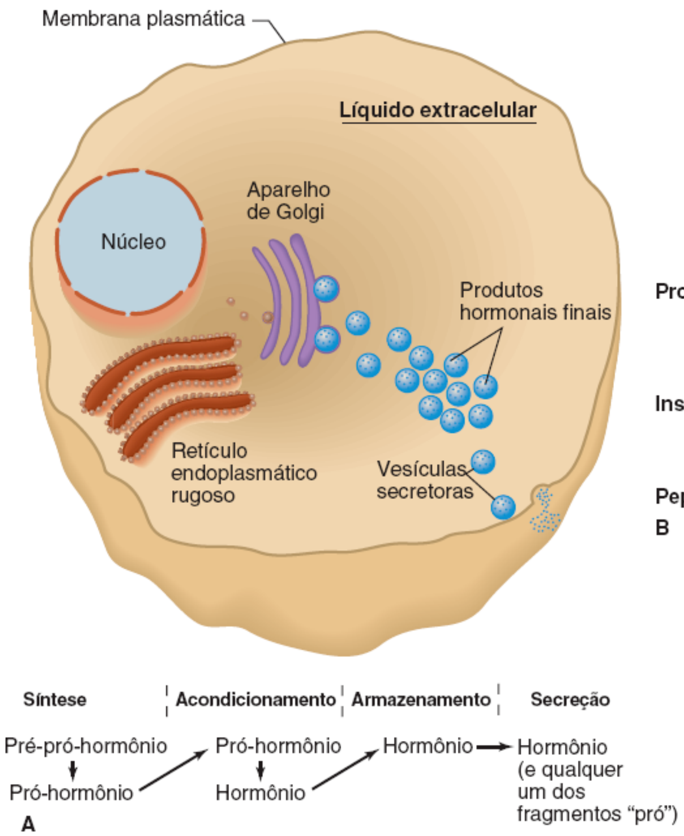
‡A neuro-hipófise armazena e secreta esses hormônios, que são sintetizados no hipotálamo.

A dopamina, o outro hormônio catecolamínico, é sintetizada por neurônios no hipotálamo. A dopamina é liberada em um sistema circulatório especial, denominado sistema porta (ver Seção B), que transporta o hormônio até a hipófise, onde atua para inibir a atividade de certas células endócrinas.

Hormônios peptídicos e proteicos

Os hormônios são, em sua maioria, polipeptídios. Conforme discutido no Capítulo 2, os polipeptídios curtos com função conhecida são, com frequência, simplesmente designados como peptídios, enquanto os polipeptídios mais longos, com estrutura terciária e função conhecida, são denominados proteínas. Os hormônios que pertencem a essa classe variam de tamanho, desde pequenos peptídios com apenas três aminoácidos até proteínas, algumas das quais contêm carboidrato e, portanto, são glicoproteínas. Por conveniência, iremos nos referir simplesmente a todos esses hormônios como **hormônios peptídicos**.

Em muitos casos, os hormônios peptídicos são inicialmente sintetizados nos ribossomos das células endócrinas na forma de moléculas maiores, conhecidas como pré-pró-hormônios, os quais, em seguida, são clivados em **pró-hormônios** por enzimas proteolíticas presentes no retículo endoplasmático rugoso (**Figura 11.3A**). Em seguida, o pró-hormônio é acondicionado em vesículas secretoras pelo aparelho de Golgi. Nesse processo (denominado processamento pós-tradução), o pró-hormônio é clivado, produzindo o hormônio ativo e outras cadeias peptídicas encontradas no pró-hormônio. Por conseguinte, quando a célula é estimulada a liberar o conteúdo das vesículas secretoras por exocitose, os outros peptídios são secretados juntamente com o hormônio. Em certos casos, esses outros peptídios também podem exercer efeitos hormonais. Em outras palavras, em vez de apenas um, a célula pode secretar múltiplos hormônios peptídicos – derivados do mesmo pró-hormônio –, cada um deles diferindo nos efeitos exercidos sobre as células-alvo. Um exemplo bem-estudado disso é a síntese de insulina no pâncreas (**Figura 11.3B**). A insulina é sintetizada na forma de pré-pró-hormônio polipeptídico, que é então processado em pró-hormônio. As enzimas retiram uma parte do pró-hormônio, resultando na insulina e em outro produto, denominado peptídio C. Tanto a insulina quanto o peptídio C são secretados na circulação em quantidades aproximadamente equimolares. A insulina é um regulador essencial do metabolismo, enquanto o peptídio C pode exercer várias ações em uma variedade de tipos celulares.



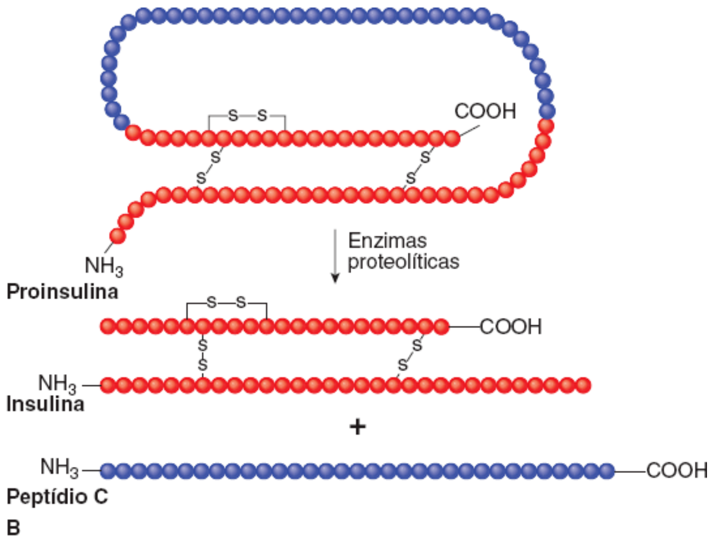


Figura 11.3 Síntese e secreção típicas dos hormônios peptídicos. **A.** Tipicamente, os hormônios peptídicos são processados por enzimas a partir de pré-pró-hormônios, que contêm um peptídio-sinal, em pró-hormônios; o processamento subsequente resulta em um ou mais hormônios ativos, que são armazenados em vesículas secretoras. A secreção das vesículas secretoras armazenadas ocorre pelo processo de exocitose. **B.** Exemplo de síntese de hormônio peptídico. A insulina é sintetizada na forma de pré-pró-hormônio (não mostrado), que é clivado, produzindo pró-hormônio ilustrado aqui. Cada esfera representa um aminoácido. A ação das enzimas proteolíticas cliva o pró-hormônio em insulina e peptídio C. Observe que essa clivagem resulta em duas cadeias de insulina, conectadas por pontes de dissulfeto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é a vantagem do acondicionamento dos hormônios peptídicos em vesículas secretoras?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Hormônios esteroides

Os **hormônios esteroides** constituem a terceira família de hormônios. A **Figura 11.4** fornece alguns exemplos de hormônios esteroides; a sua estrutura semelhante a anel foi descrita no Capítulo 2. Os hormônios esteroides são principalmente produzidos pelo córtex suprarrenal e pelas **gônadas** (testículos e ovários), bem como pela placenta durante a gravidez. Além disso, a vitamina D é enzimaticamente convertida por duas reações de hidroxilação no hormônio esteroide biologicamente ativo denominado **1,25-di-hidroxivitamina D** (também denominada 1,25-di-hidroxicalciferol ou calcitriol pela abreviatura **1,25-$(OH)_2$D**). Essas reações ocorrem no fígado e nos rins.

O processo geral de síntese dos hormônios esteroides é ilustrado na **Figura 11.5A**. Tanto nas gônadas quanto no córtex suprarrenal, as células produtoras de hormônios são estimuladas pela ligação de um hormônio da adeno-hipófise a seu receptor na membrana plasmática. Esses receptores estão ligados a proteínas G_s (ver Figura 5.6), que ativam a adenilil ciclase e a produção de cAMP. A ativação subsequente da proteinoquinase A pelo cAMP resulta em fosforilação de numerosas proteínas intracelulares, facilitando as etapas subsequentes do processo.

Todos os hormônios esteroides derivam do colesterol, que é captado do líquido extracelular pelas células ou sintetizado por enzimas intracelulares. O produto hormonal esteroide final depende do tipo celular, bem como dos tipos e das quantidades de enzimas expressas. Por exemplo, as células do ovário expressam grandes quantidades da enzima necessária para converter a testosterona em estradiol, enquanto as células dos testículos não expressam quantidades significativas dessa enzima e, portanto, produzem principalmente testosterona.

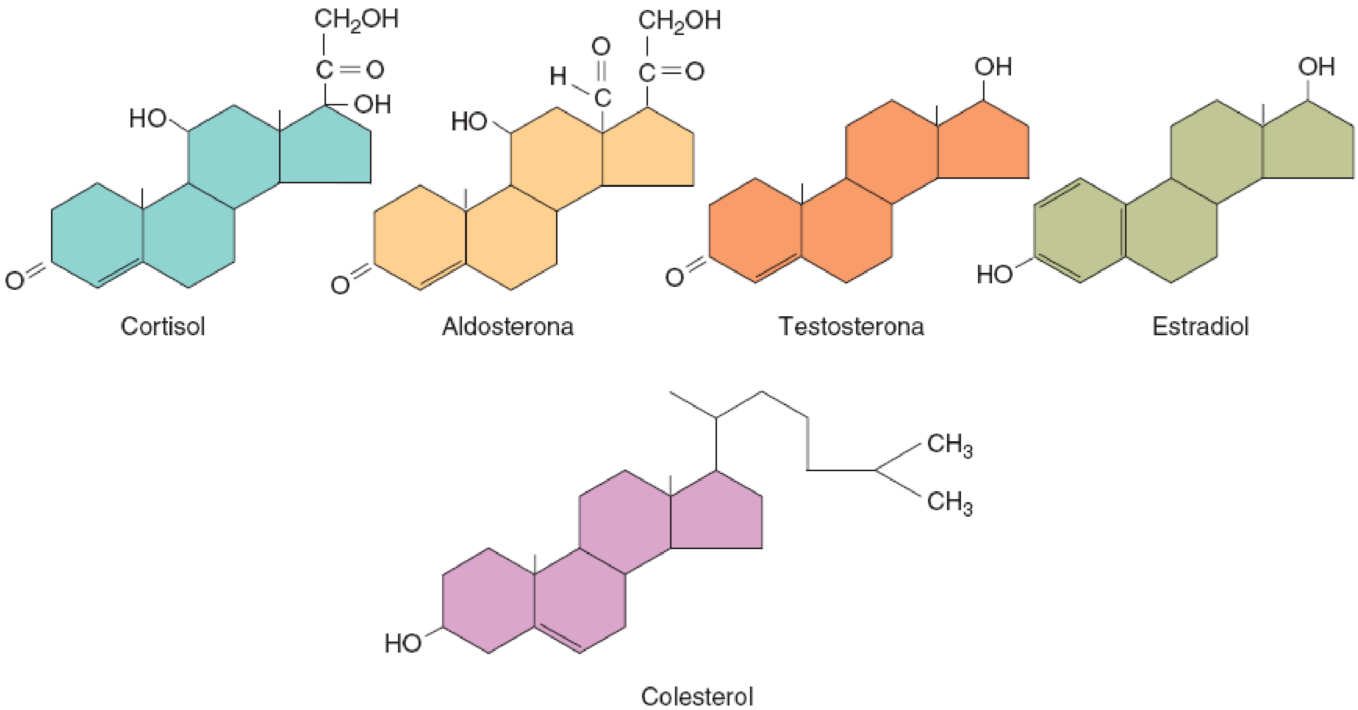


Figura 11.4 Estruturas de hormônios esteroides representativos e sua relação estrutural com o colesterol.

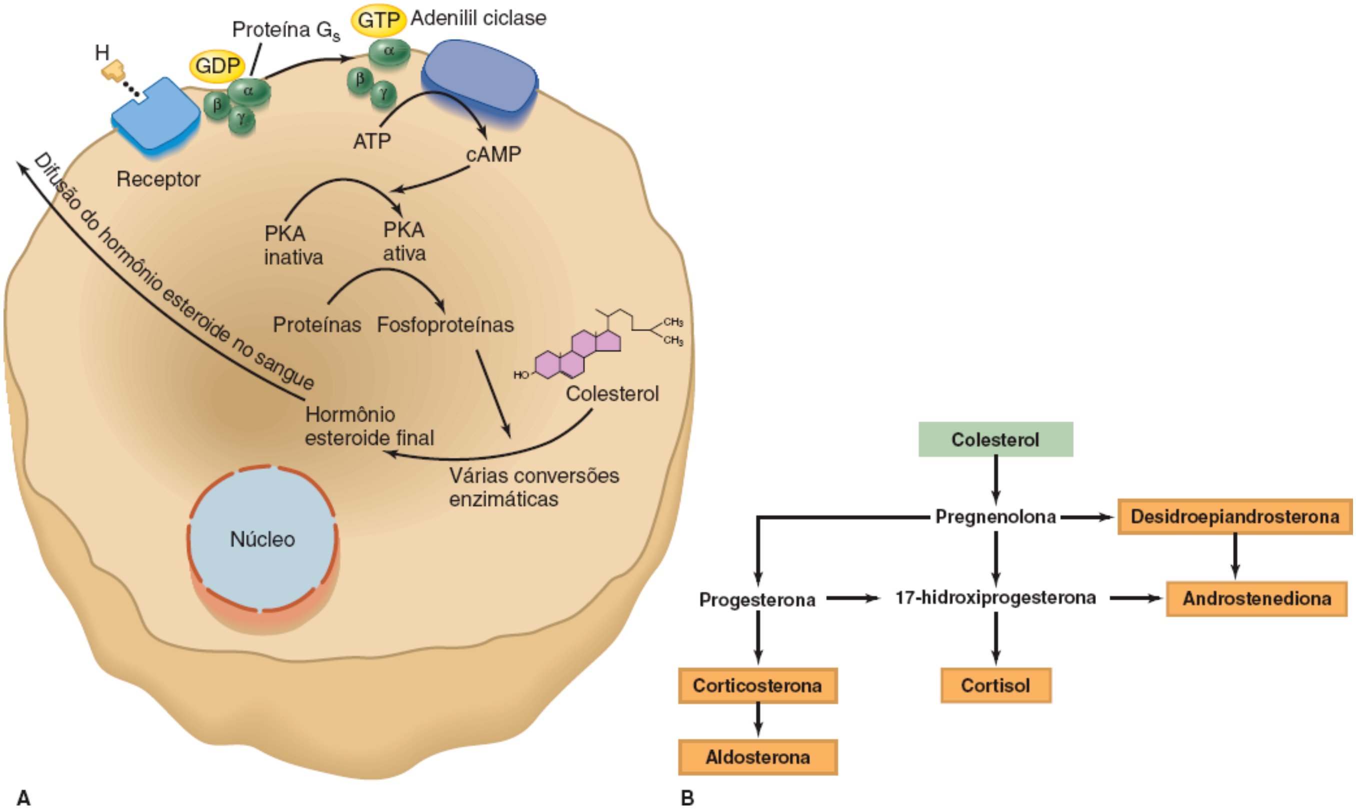


Figura 11.5 A. Panorama esquemático das etapas envolvidas na síntese de esteroides. **B.** Os cinco hormônios indicados nos boxes são os principais hormônios secretados pelo córtex suprarrenal. A desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona são androgênios, ou seja, hormônios semelhantes à testosterona. O cortisol e a corticosterona são glicocorticoides, enquanto a aldosterona é um mineralocorticoide apenas produzido por uma parte do córtex suprarrenal. *Nota:* Para maior simplicidade, nem todas as etapas enzimáticas estão indicadas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que os hormônios esteroides não são acondicionados em vesículas secretoras, como as ilustradas na Figura 11.3?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Uma vez formados, os hormônios esteroides não são armazenados no citosol, em vesículas delimitadas por membrana, visto que a natureza lipofílica dos esteroides possibilita a sua difusão livre através das bicamadas lipídicas. Em consequência, uma vez sintetizados, os hormônios esteroides sofrem difusão através da membrana plasmática para a circulação. Em virtude de sua natureza lipídica, os hormônios esteroides não são altamente solúveis no sangue. Os hormônios esteroides em sua maioria ligam-se de modo reversível no plasma a proteínas carreadoras, como a albumina e várias outras proteínas específicas.

As seções seguintes descreverão as vias para a síntese de esteroides no córtex suprarrenal e nas gônadas. As vias encontradas na placenta são um tanto incomuns e são discutidas de modo sucinto no Capítulo 17.

Hormônios do córtex suprarrenal. Os cinco hormônios principais secretados pelo córtex suprarrenal são a aldosterona, o cortisol, a corticosterona, a desidroapiandrosterona (DHEA) e a androstenediona (**Figura 11.5B**). A **aldosterona** é conhecida como **mineralocorticoide**, em virtude de seus efeitos sobre o equilíbrio de sais (minerais), principalmente sobre o processamento renal dos íons sódio, potássio e hidrogênio. Suas ações são descritas de modo detalhado no Capítulo 14. De maneira sucinta, a produção de aldosterona está sob o controle de outro hormônio, denominado **angiotensina II**, que se liga a receptores da membrana plasmática no córtex suprarrenal, ativando a via do segundo mensageiro, o trifosfato de inositol (ver Capítulo 5). Isso difere do mecanismo mais comum mediado pelo cAMP, por meio do qual os hormônios esteroides são, em sua maioria, produzidos, conforme descrito anteriormente. Uma vez sintetizada, a aldosterona entra na circulação e atua sobre células do rim para estimular a retenção de Na^+ e H_2O e a excreção de K^+ e H^+ na urina.

O **cortisol** e a corticosterona são denominados **glicocorticoides**, em virtude de seus efeitos importantes sobre o metabolismo da glicose e de outros nutrientes orgânicos. O cortisol é o glicocorticoide predominante nos seres humanos, de modo que é o único que será discutido. Além de seus efeitos sobre o metabolismo orgânico, o cortisol exerce muitos outros efeitos, incluindo a facilitação das respostas do corpo ao estresse e a regulação do sistema imune (ver Seção D).

A desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona pertencem à classe dos hormônios esteroides conhecidos como **androgênios**; essa classe também inclui o principal esteroide sexual masculino, a **testosterona**, produzida pelos testículos. Os androgênios suprarrenais são muito menos potentes que a testosterona e habitualmente têm pouco significado fisiológico no

homem adulto. Entretanto, desempenham funções na mulher adulta e, em ambos os sexos, no feto e na puberdade, conforme descrito no Capítulo 17.

O córtex suprarrenal é composto de três camadas distintas (**Figura 11.6**). As células da camada externa – a zona glomerulosa – expressam as enzimas necessárias para a síntese da corticosterona e, em seguida, convertem-na a aldosterona (ver Figura 11.5B), porém *não* expressam os genes que codificam as enzimas necessárias para a formação de cortisol e androgênios. Por conseguinte, essa camada sintetiza e secreta aldosterona, mas não os outros hormônios adrenocorticais principais. Por ouro lado, a zona fasciculada e a zona reticular apresentam o perfil enzimático oposto. Elas não secretam aldosterona, mas cortisol e androgênios. Nos seres humanos, a zona fasciculada produz principalmente cortisol, enquanto a zona reticular sintetiza principalmente androgênios, porém ambas produzem ambos os tipos de esteroides.

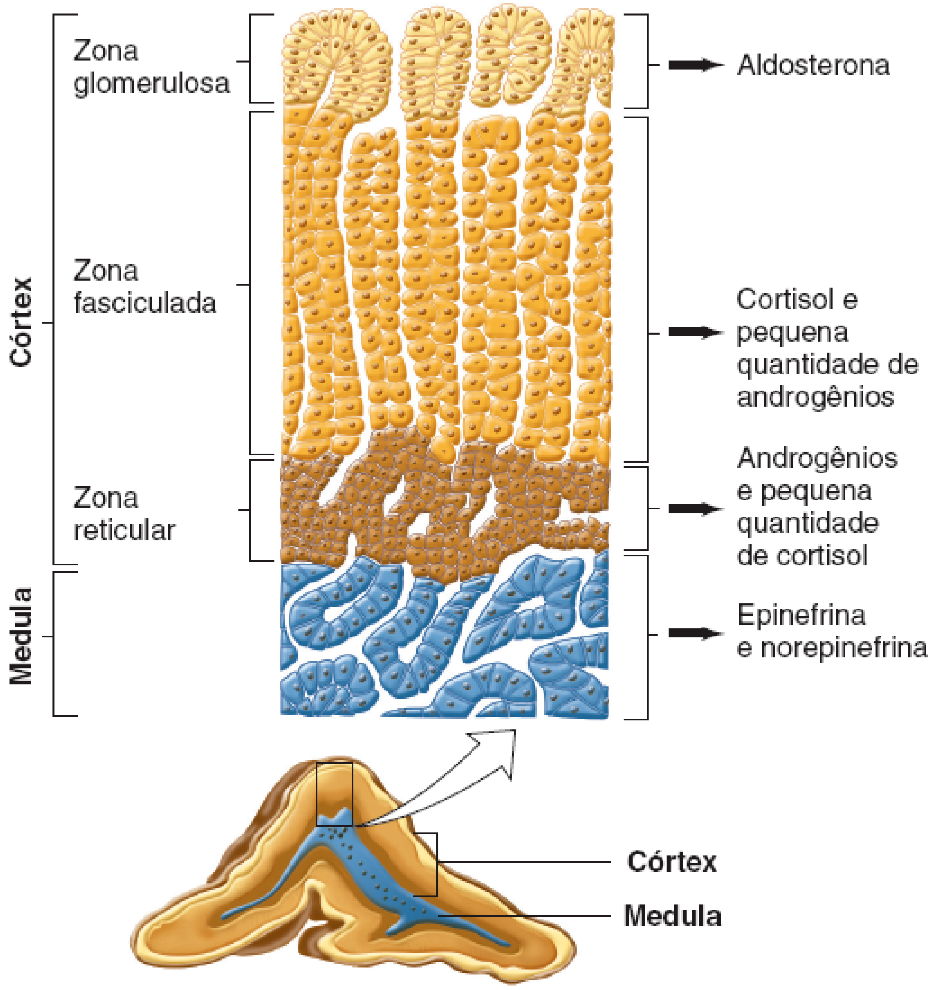


Figura 11.6 Corte através de uma glândula suprarrenal, mostrando tanto a medula quanto as zonas do córtex, bem como os hormônios que elas secretam.

Em certas doenças, o córtex suprarrenal pode secretar quantidades diminuídas ou aumentadas de vários esteroides. Por exemplo, a ausência de uma enzima necessária para a síntese de cortisol pelo córtex suprarrenal pode resultar em desvio dos precursores do cortisol para a via dos androgênios. (Ver Figura 11.5B para imaginar como isso poderia ocorrer.) Um exemplo desse tipo de doença hereditária é a ***hiperplasia suprarrenal congênita* (*HSRC*)** (ver Capítulo 17 para mais detalhes). Na HSRC, a produção excessiva de androgênios suprarrenais resulta em virilização da genitália dos fetos do sexo feminino; ao nascimento, pode não ser evidente se o lactente é fenotipicamente do sexo masculino ou do feminino. Felizmente, a forma mais comum dessa doença é rotineiramente rastreada por ocasião do nascimento em muitos países, e podem-se instituir imediatamente medidas terapêuticas adequadas.

Hormônios das gônadas. Em comparação com o córtex suprarrenal, as gônadas apresentam concentrações muito diferentes de enzimas essenciais nas vias dos esteroides. As células endócrinas dos testículos e dos ovários não expressam as enzimas necessárias para produzir aldosterona e cortisol. Possuem altas concentrações de enzimas das vias dos androgênios, levando à androstenediona, como no córtex suprarrenal. Além disso, as células endócrinas nos testículos contêm uma concentração elevada da enzima que converte a androstenediona em testosterona, principal androgênio secretado pelos testículos (**Figura 11.7**). As células endócrinas dos ovários sintetizam os hormônios sexuais femininos, que são coletivamente conhecidos como **estrogênios** (principalmente estradiol e estrona). O **estradiol** é o estrogênio predominante encontrado durante a vida de uma mulher. As células endócrinas do ovário apresentam uma concentração elevada da enzima aromatase, que catalisa a conversão dos

androgênios em estrogênios (ver Figura 11.7). Em consequência, o estradiol – não a testosterona – constitui o principal hormônio esteroide secretado pelos ovários.

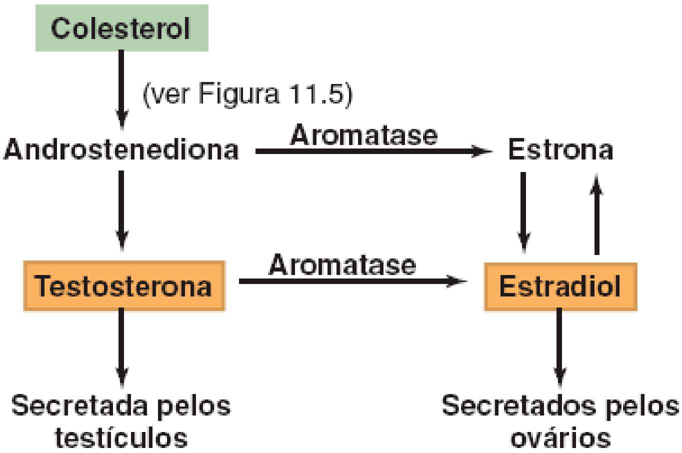


Figura 11.7 Produção de esteroides pelas gônadas. Apenas os ovários apresentam concentrações elevadas da enzima (aromatase) necessária para a produção dos estrogênios estrona e estradiol.

Entretanto, quantidades muito pequenas de testosterona difundem-se para fora das células endócrinas dos ovários, enquanto são produzidas quantidades muito pequenas de estradiol a partir da testosterona nos testículos. Além disso, após a sua liberação no sangue pelas gônadas e pelo córtex suprarrenal, os hormônios esteroides podem sofrer conversão adicional em outros órgãos. Por exemplo, a testosterona é convertida em estradiol em algumas de suas células-alvo. Por conseguinte, os principais hormônios sexuais masculino e feminino – a testosterona e o estradiol, respectivamente – não são exclusivos dos homens e das mulheres. Entretanto, a relação das concentrações desses hormônios é muito diferente em ambos os sexos.

Por fim, as células endócrinas do corpo lúteo, uma estrutura ovariana que surge depois de cada ovulação, secretam outro hormônio esteroide importante, a **progesterona**. Esse esteroide é de importância crítica na maturação uterina durante o ciclo menstrual e na manutenção da gestação (ver Capítulo 17). A progesterona também é sintetizada em outras partes do corpo – notavelmente na placenta, em mulheres grávidas, e no córtex suprarrenal, em ambos os sexos.

11.3 Transporte dos hormônios no sangue

A maioria dos hormônios peptídicos e todas as catecolaminas são hidrossolúveis. Por conseguinte, à exceção de alguns peptídios, esses hormônios são transportados simplesmente dissolvidos no plasma (**Quadro 11.2**). Por outro lado, os hormônios esteroides e os hormônios da tireoide pouco solúveis circulam no sangue, em grande parte ligados a proteínas plasmáticas. Embora os hormônios esteroides e tireoidianos sejam encontrados no plasma principalmente ligados a grandes proteínas, existem pequenas quantidades desses hormônios dissolvidas no plasma. O hormônio dissolvido ou livre está em equilíbrio com o hormônio ligado:

$$\text{Hormônio livre} + \text{Proteína de ligação} \rightleftharpoons \text{Complexo hormônio–proteína}$$

Essa reação fornece um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Esse equilíbrio sofrerá desvio para a direita quando a glândula endócrina secretar maior quantidade de hormônio livre, enquanto será desviado para a esquerda na glândula-alvo quando o hormônio se dissociar de sua proteína de ligação no plasma e sofrer difusão para dentro da célula-alvo glandular. A concentração total de hormônio no plasma é a soma dos hormônios livre e ligado. Entretanto, somente o hormônio *livre* pode difundir-se para fora dos capilares e encontrar as células-alvo. Por conseguinte, a concentração biologicamente importante é a de hormônio livre, não a do hormônio total, cuja maior parte está ligada. Como veremos adiante, o grau de ligação às proteínas também influencia a taxa do metabolismo e a excreção do hormônio.

11.4 Metabolismo e excreção dos hormônios

Após a síntese e a secreção de um hormônio no sangue, e sua ação sobre um tecido-alvo, sua atividade aumentada não é mais necessária, e a concentração do hormônio no sangue habitualmente retorna a seus valores normais. Isso é necessário para evitar os efeitos excessivos e possivelmente prejudiciais da exposição prolongada das células-alvo aos hormônios. A concentração de um hormônio no plasma depende (1) de sua taxa de secreção pela glândula endócrina e (2) de sua taxa de remoção do sangue. A remoção ou "depuração" do hormônio ocorre por meio de excreção ou de transformação metabólica. O fígado e os rins constituem os principais órgãos que metabolizam ou excretam os hormônios. Uma explicação mais detalhada da depuração pode ser encontrada no Capítulo 14, na Seção 14.4.

Quadro 11.2	Categorias de hormônios.

Classe química	Principal forma no plasma	Localização dos receptores	Mecanismos de sinalização mais comuns*	Taxa de excreção/metabolismo
Peptídios e catecolaminas	Livres (não ligados)	Membrana plasmática	1. Segundos mensageiros (p. ex., cAMP, Ca^{2+}, IP_3) 2. Ativação enzimática pelo receptor (p. ex., JAK) 3. Atividade enzimática intrínseca do receptor (p. ex., autofosforilação da tirosina)	Rápida (minutos)
Esteroides e hormônios tireoidianos	Ligados às proteínas	Intracelular	Os receptores intracelulares alteram diretamente a transcrição gênica	Lenta (horas a dias)

*Os diversos mecanismos de ação dos mensageiros químicos, como hormônios, foram discutidos de modo detalhado no Capítulo 5.

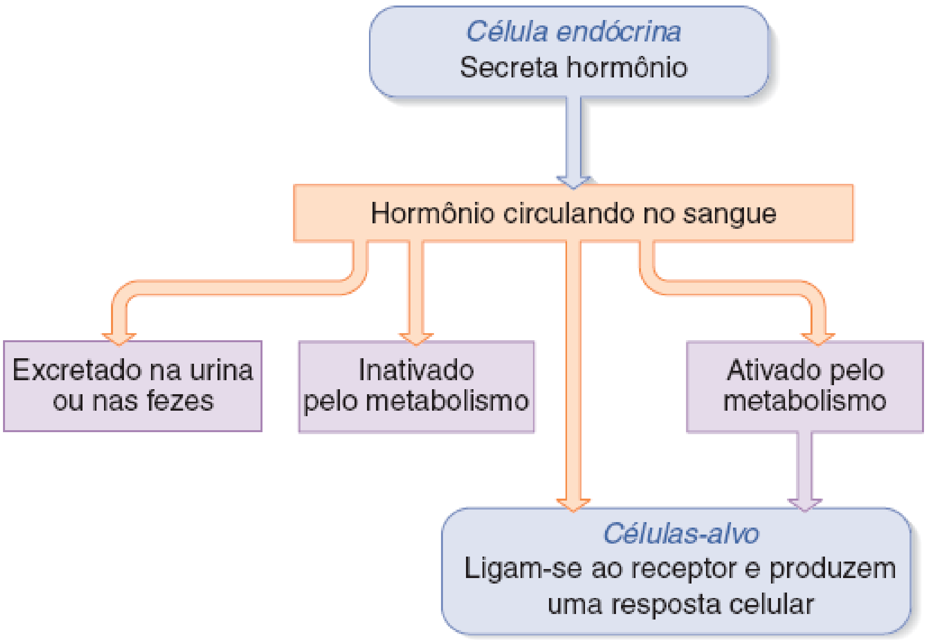


Figura 11.8 Possíveis destinos e ações de um hormônio após sua secreção por uma célula endócrina. Nem todas as vias aplicam-se a todos os hormônios. Muitos hormônios são ativados pelo seu metabolismo no interior das células-alvo.

Todavia, o fígado e os rins não constituem as únicas vias para a eliminação dos hormônios. Algumas vezes, um hormônio é metabolizado pelas células sobre as quais ele atua. No caso de alguns hormônios peptídicos, por exemplo, a endocitose dos complexos hormônio–receptor nas membranas plasmáticas permite que as células removam rapidamente os hormônios de suas superfícies e os catabolizem no meio intracelular. Em seguida, os receptores são frequentemente reciclados para a membrana plasmática.

Além disso, as catecolaminas e os hormônios peptídicos são rapidamente degradados por enzimas no sangue e nos tecidos. Por conseguinte, esses hormônios tendem a permanecer na corrente sanguínea somente por breves períodos de tempo – de alguns minutos a 1 hora. Por outro lado, os hormônios ligados às proteínas são protegidos da excreção ou de seu metabolismo pelas enzimas enquanto permanecem ligados. Por conseguinte, a remoção dos hormônios esteroides e tireoidianos circulantes em geral leva mais tempo, frequentemente de várias horas a dias.

Em alguns casos, o metabolismo de um hormônio o *ativa*, em vez de inativá-lo. Em outras palavras, o hormônio secretado pode ser relativamente inativo até sofrer transformação pelo metabolismo. Um exemplo é a tiroxina produzida pela glândula tireoide, que é convertida em um hormônio mais ativo no interior da célula-alvo.

A **Figura 11.8** fornece um resumo dos possíveis destinos dos hormônios após sua secreção.

11.5 Mecanismos de ação hormonal

Receptores de hormônios

Por serem transportados no sangue, os hormônios podem alcançar todos os tecidos. Contudo, a resposta a determinado hormônio é altamente específica, envolvendo apenas as células-alvo para esse hormônio. A capacidade de responder depende da presença de receptores específicos para esses hormônios sobre as células-alvo ou no seu interior.

Conforme ressaltado no Capítulo 5, a resposta de uma célula-alvo ao mensageiro químico constitui o evento final em uma sequência que começa quando o mensageiro se liga a receptores celulares específicos. Conforme descrito naquele capítulo, os receptores de mensageiros químicos hidrossolúveis, como os hormônios peptídicos e as catecolaminas, são proteínas localizadas nas membranas plasmáticas das células-alvo. Por outro lado, os receptores de mensageiros químicos lipossolúveis, como os esteroides e os hormônios da tireoide, são proteínas localizadas principalmente *dentro* das células-alvo.

Os hormônios podem influenciar a resposta das células-alvo ao regular os receptores de hormônios. Mais uma vez, no Capítulo 5, foram descritos os conceitos básicos de modulação dos receptores, como a suprarregulação e a infrarregulação. No contexto dos hormônios, a **suprarregulação** refere-se a um aumento no número de receptores de um hormônio em uma célula, resultando frequentemente de uma exposição prolongada a uma baixa concentração do hormônio. Isso tem o efeito de aumentar a responsividade da célula-alvo ao hormônio. A **infrarregulação** refere-se a uma diminuição no número de receptores, frequentemente graças à exposição a concentrações elevadas do hormônio. Isso diminui temporariamente a responsividade das células-alvo ao hormônio, impedindo, assim, uma estimulação excessiva.

Em alguns casos, os hormônios podem infrarregular ou suprarregular não apenas seus próprios receptores, mas também os de outros hormônios. Se um hormônio induzir a infrarregulação dos receptores de um segundo hormônio, o resultado será uma redução na efetividade do segundo hormônio. Por outro lado, um hormônio pode induzir um aumento no número de receptores de um segundo hormônio. Nesse caso, a efetividade do segundo hormônio é aumentada. Em alguns casos, esse último fenômeno está na base de uma importante interação hormônio–hormônio conhecida como permissividade. Em termos gerais, a **permissividade** significa que o hormônio A precisa estar presente para que o hormônio B possa exercer seu efeito total. Uma baixa concentração do hormônio A é habitualmente tudo o que é necessário para esse efeito permissivo, que pode se dever à capacidade do hormônio A de suprarregular os receptores do hormônio B. Por exemplo, a epinefrina provoca uma grande liberação de ácidos graxos do tecido adiposo, porém apenas na presença de quantidades permissivas dos hormônios tireoidianos (**Figura 11.9**). Uma razão é que os hormônios tireoidianos estimulam a síntese de receptores beta-adrenérgicos para a epinefrina no tecido adiposo; em consequência, o tecido torna-se muito mais sensível à epinefrina. Entretanto, a suprarregulação dos receptores não explica todos os casos de permissividade. Algumas vezes, o efeito pode se dever a alterações na via de sinalização que medeia as ações de determinado hormônio.

Eventos desencadeados pela ligação hormônio–receptor

Os eventos iniciados quando um hormônio se liga a seu receptor – ou seja, os mecanismos pelos quais o hormônio desencadeia uma resposta celular – constituem uma ou mais das vias de transdução de sinais que se aplicam a todos os mensageiros químicos, conforme descrito no Capítulo 5. Em outras palavras, não há nada exclusivo acerca dos mecanismos iniciados pelos hormônios em comparação com aqueles utilizados por neurotransmissores e substâncias parácrinas ou autócrinas, de modo que só iremos revê-los aqui de modo sucinto (ver Quadro 11.2).

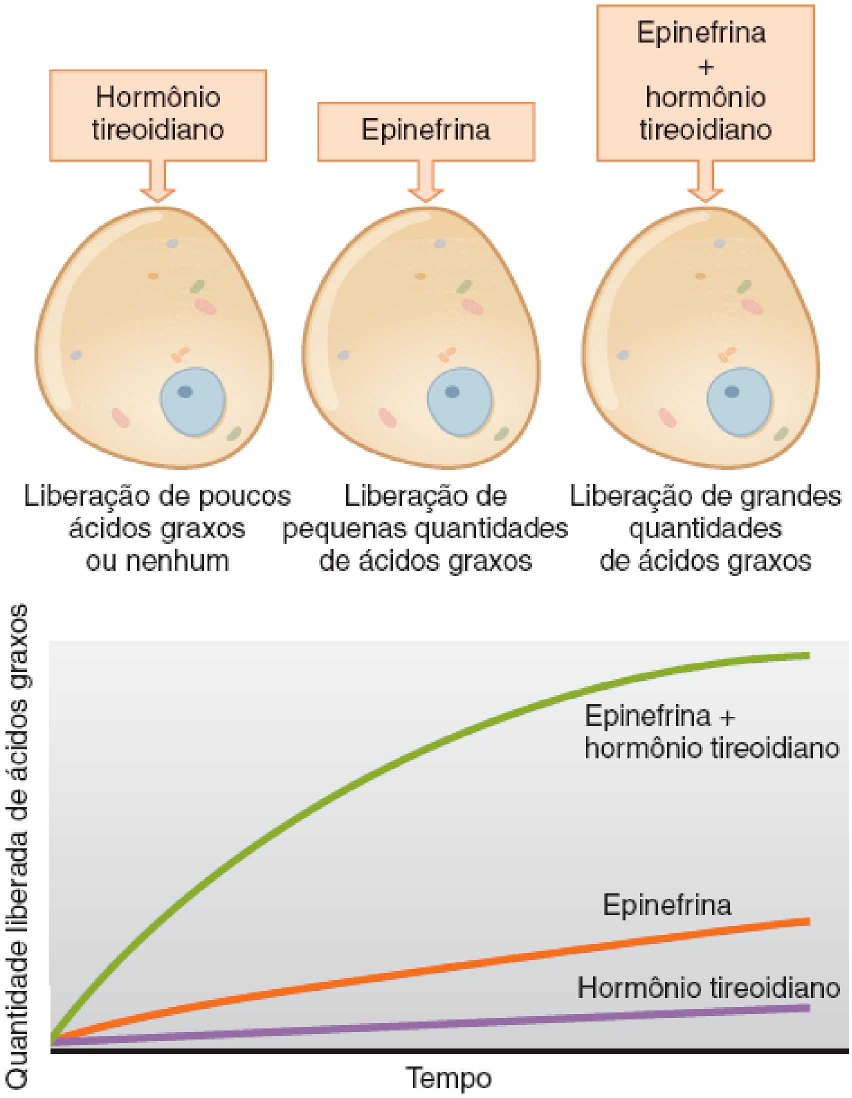


Figura 11.9 Capacidade do hormônio tireoidiano de "permitir" a liberação induzida pela epinefrina de ácidos graxos das células do tecido adiposo. O hormônio tireoidiano exerce esse efeito ao produzir um aumento no número de receptores beta-adrenérgicos na célula. O próprio hormônio tireoidiano estimula apenas a liberação de uma pequena quantidade de ácidos graxos.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Observa-se que uma paciente apresenta sintomas compatíveis com concentrações elevadas de epinefrina no sangue, incluindo frequência cardíaca rápida, ansiedade e níveis elevados de ácidos graxos. Entretanto, são determinadas as concentrações circulantes de epinefrina, que revelam estar dentro da faixa normal. O que poderia explicar isso?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Efeitos dos hormônios peptídicos e das catecolaminas. Conforme assinalado anteriormente, os receptores dos hormônios peptídicos e das catecolaminas estão localizados na superfície extracelular da membrana plasmática da célula-alvo. Essa localização é importante, visto que esses hormônios são hidrofílicos demais para sofrer difusão através da membrana plasmática. Quando ativados pela ligação com o hormônio, os receptores desencadeiam uma ou mais das vias de transdução de sinais para os receptores de membrana plasmática, que foram descritas no Capítulo 5. Ou seja, os receptores ativados influenciam diretamente (1) a atividade enzimática que faz parte do receptor, (2) a atividade das janus quinases citoplasmáticas associadas ao receptor ou (3) as proteínas G acopladas na membrana plasmática às proteínas efetoras – canais iônicos e enzimas –, que geram segundos mensageiros, como o cAMP e o Ca^{2+} (ver Figura 11.5A como exemplo). A abertura ou o fechamento dos canais iônicos modifica o potencial elétrico através da membrana. Quando um canal de Ca^{2+} está envolvido, a concentração citosólica desse importante segundo mensageiro iônico é alterada. As mudanças na atividade enzimática são habitualmente muito rápidas (p. ex., graças à fosforilação) e produzem alterações na atividade de várias proteínas celulares. Em alguns casos, as vias de transdução de sinais também levam à inativação ou à inibição de determinados genes, causando uma alteração na taxa de síntese das proteínas codificadas por esses genes. Por conseguinte, os hormônios peptídicos e as catecolaminas podem exercer ações tanto rápidas (não genômicas) quanto mais lentas (transcrição gênica) sobre a mesma célula-alvo.

Efeitos dos hormônios esteroides e tireoidianos. Os hormônios esteroides e os hormônios tireoidianos são lipofílicos, e seus receptores, que são intracelulares, constituem membros da superfamília de receptores nucleares. Conforme descrito sobre os mensageiros lipossolúveis no Capítulo 5, a ligação do hormônio a seu receptor leva à ativação (ou, em alguns casos, à inibição) da transcrição de determinados genes, causando uma alteração na taxa de síntese das proteínas codificadas por eles. O resultado final das alterações nas concentrações dessas proteínas consiste na intensificação ou inibição de determinados processos realizados pela célula, ou em uma alteração na taxa de secreção de proteínas dessa célula. Existem evidências de receptores de membrana plasmática para esses hormônios, porém sua importância fisiológica nos seres humanos ainda não está estabelecida.

Efeitos farmacológicos dos hormônios

A administração de determinado hormônio em quantidades muito grandes para fins clínicos pode ter efeitos sobre o indivíduo que habitualmente não são observados em concentrações fisiológicas. Esses ***efeitos farmacológicos*** também podem ocorrer em doenças que envolvem a secreção de quantidades excessivas de hormônios. Os efeitos farmacológicos são de grande importância na medicina, visto que os hormônios frequentemente são utilizados em grandes doses como agentes terapêuticos. Talvez o exemplo mais comum seja o de formas sintéticas muito potentes do cortisol, como a prednisona, que é administrada para suprimir reações alérgicas e inflamatórias. Nessas situações, podem-se observar inúmeros efeitos indesejáveis (conforme descrito na Seção D).

11.6 Estímulos que controlam a secreção dos hormônios

A secreção dos hormônios está principalmente sob o controle de três tipos de estímulos para as células endócrinas (**Figura 11.10**): (1) alterações nas concentrações plasmáticas de íons minerais ou nutrientes orgânicos, (2) neurotransmissores liberados dos neurônios que terminam na célula endócrina e (3) outro hormônio (ou, em alguns casos, uma substância parácrina), que atua sobre a célula endócrina.

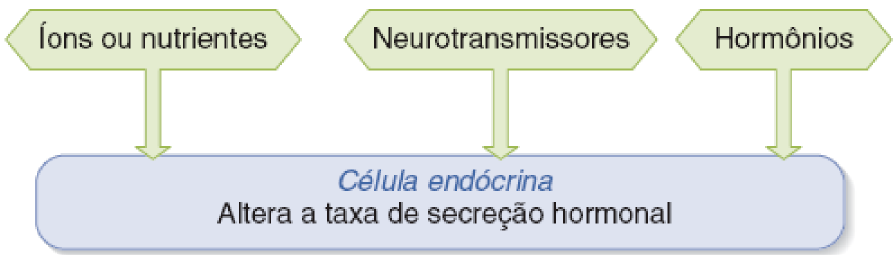


Figura 11.10 Impulsos que atuam diretamente sobre as células glandulares endócrinas para estimular ou inibir a secreção hormonal.

Antes de analisarmos mais atentamente cada categoria, é preciso ressaltar que mais de um estímulo pode influenciar a secreção hormonal. Por exemplo, a secreção de insulina é estimulada pelas concentrações extracelulares de glicose e de outros nutrientes, e é estimulada ou inibida por diferentes ramos do sistema nervoso autônomo. Por conseguinte, o controle das células endócrinas ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, os quais frequentemente atuam em oposição. A resposta resultante – a taxa de secreção hormonal – depende das quantidades relativas de fatores estimulantes e inibidores.

O termo *secreção* aplicado a um hormônio refere-se à sua liberação por exocitose da célula. Em alguns casos, os hormônios, como os esteroides, não são secretados em si, porém se difundem através da membrana plasmática da célula para o espaço extracelular. A secreção ou liberação por difusão é algumas vezes acompanhada de aumento na síntese do hormônio. Para maior simplicidade, neste capítulo e no restante do livro, não iremos habitualmente fazer uma distinção entre essas possibilidades quando tratarmos da estimulação ou inibição da "secreção" de um hormônio.

Controle pelas concentrações plasmáticas de íons minerais ou nutrientes orgânicos

A secreção de vários hormônios é diretamente controlada – pelo menos em parte – pelas concentrações plasmáticas de íons minerais ou nutrientes orgânicos específicos. Em cada caso, uma importante função do hormônio consiste em regular, por meio de retroalimentação negativa (ver Capítulo 1, Seção 1.5), a concentração plasmática do íon ou do nutriente que controla a sua secreção. Por exemplo, a secreção de insulina é estimulada por um aumento na concentração plasmática de glicose. Por sua vez, a insulina atua sobre o músculo esquelético e o tecido adiposo, promovendo a difusão facilitada da glicose através das membranas plasmáticas para dentro do citosol. Por conseguinte, o efeito da insulina consiste em restaurar a normalidade das concentrações plasmáticas de glicose (**Figura 11.11**). Outro exemplo é a regulação da homeostasia dos íons cálcio pelo paratormônio (PTH), conforme descrito detalhadamente na Seção F. Esse hormônio é produzido por células das glândulas paratireoides que, como o próprio nome sugere, estão localizadas em estreita proximidade da glândula tireoide. A secreção de PTH é diretamente estimulada por uma diminuição na concentração de Ca^{2+}. Em seguida, o PTH exerce várias ações sobre o osso e outros tecidos, que aumentam a liberação de cálcio no sangue, normalizando, assim, a concentração plasmática de Ca^{2+}.

Controle por neurônios

Conforme assinalado anteriormente, a medula suprarrenal é um gânglio simpático modificado e, portanto, é estimulada por fibras pré-ganglionares simpáticas (consulte o Capítulo 6 para uma discussão sobre o sistema nervoso autônomo). Além de controlar a medula suprarrenal, o sistema nervoso autônomo influencia outras glândulas endócrinas (**Figura 11.12**). Podem ocorrer impulsos tanto parassimpáticos quanto simpáticos para essas outras glândulas, alguns inibitórios e outros estimuladores. Exemplos são as secreções de insulina e dos hormônios gastrintestinais, que são estimuladas por neurônios do sistema nervoso parassimpático e inibidas por neurônios simpáticos.

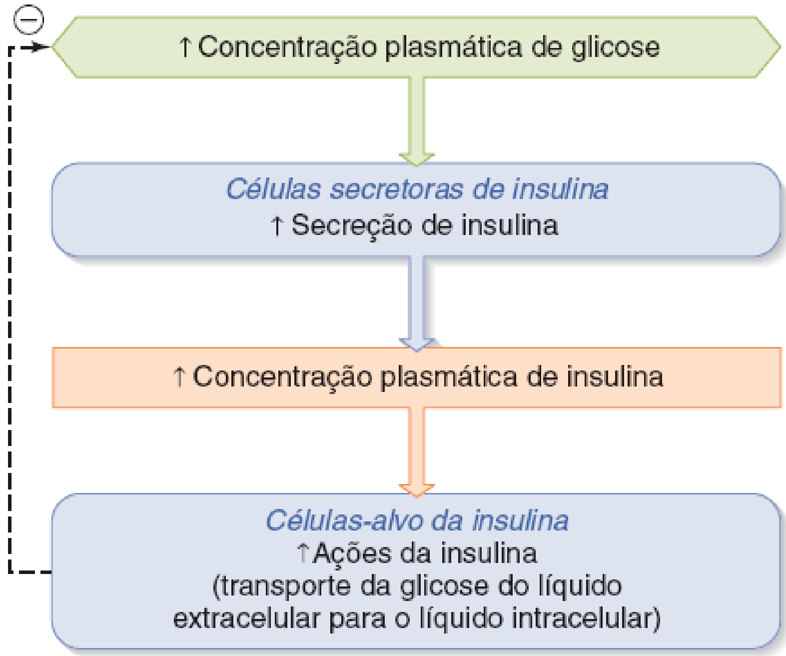


Figura 11.11 Exemplo de como o controle direto da secreção hormonal pela concentração plasmática de uma substância – neste caso, um nutriente orgânico – resulta em controle da concentração plasmática da substância por retroalimentação negativa. Em outros casos, a substância plasmática regulada pode ser um mineral, como o Ca^{2+}.

Um grande grupo de hormônios – aqueles secretados pelo hipotálamo e pela neuro-hipófise – está sob o controle direto dos neurônios no próprio encéfalo (ver Figura 11.12). Essa categoria será descrita de modo detalhado na Seção B.

Controle por outros hormônios

Em muitos casos, a secreção de determinado hormônio é diretamente controlada pela concentração sanguínea de outro hormônio. Com frequência, a única função do primeiro hormônio em uma sequência consiste em estimular a secreção do hormônio seguinte. Um hormônio que estimula a secreção de outro hormônio é frequentemente designado como **hormônio trópico.** Em geral, os hormônios trópicos estimulam não apenas a secreção, mas também o crescimento da glândula estimulada. (Quando nos referimos especificamente às ações de promoção do crescimento, utiliza-se, com frequência, o termo *trófico;* entretanto, para maior simplicidade, utilizamos habitualmente apenas o termo geral *trópico.*) Esses tipos de sequências hormonais são detalhados na Seção B. Entretanto, além das ações estimuladoras, alguns hormônios, como aqueles em uma sequência de múltiplos hormônios, inibem a secreção de outros hormônios.

11.7 Tipos de distúrbios endócrinos

Tendo em vista a existência de uma variedade tão grande de hormônios e glândulas endócrinas, as manifestações dos distúrbios do sistema endócrino podem variar consideravelmente. Por exemplo, a doença endócrina pode se manifestar na forma de desequilíbrio do metabolismo, levando a ganho ou perda de peso; como falha no crescimento ou desenvolvimento normal no início da vida; como pressão arterial anormalmente alta ou baixa; como perda da fertilidade reprodutiva; ou como alterações mentais e emocionais, para citar algumas. A despeito dessas manifestações variadas, que dependem do hormônio específico afetado, praticamente todas as doenças endócrinas podem ser classificadas de quatro maneiras. Incluem (1) hormônio em quantidade muito pequena (***hipossecreção***), (2) hormônio em quantidade muito grande (***hipersecreção***), (3) diminuição da responsividade das células-alvo ao hormônio (***hiporresponsividade***), e (4) aumento da responsividade das células-alvo ao hormônio (***hiper-responsividade***).

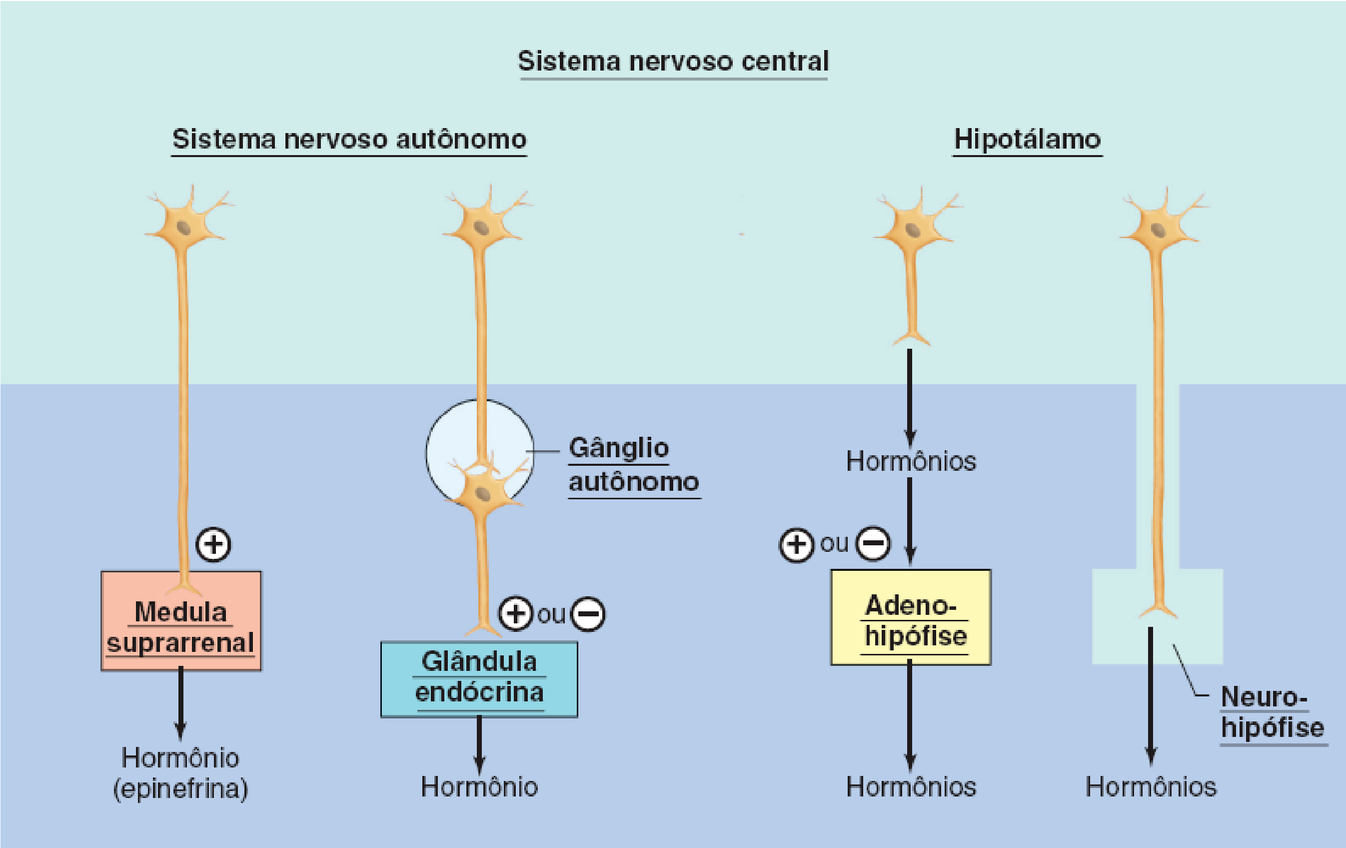


Figura 11.12 Vias pelas quais o sistema nervoso influencia a secreção hormonal. O sistema nervoso autônomo controla a secreção dos hormônios pela medula suprarrenal e por muitas outras glândulas endócrinas. Certos neurônios no hipotálamo, alguns dos quais terminam na neuro-hipófise, secretam hormônios. A secreção de hormônios hipotalâmicos pela neuro-hipófise e os efeitos de outros hormônios do hipotálamo sobre a adeno-hipófise são descritos posteriormente neste capítulo. Os símbolos ⊕ e ⊖ indicam, respectivamente, ações estimuladoras e inibidoras.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Liste as várias maneiras pelas quais esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1, segundo o qual o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Hipossecreção

Uma glândula endócrina pode secretar uma quantidade demasiado pequena de hormônio em virtude de sua incapacidade de funcionar normalmente, uma condição denominada ***hipossecreção primária***. Exemplos incluem: (1) destruição parcial de uma glândula, levando a uma diminuição na secreção de hormônio; (2) deficiência enzimática, resultando em síntese diminuída do hormônio; e (3) deficiência dietética de iodo, levando, especificamente, a uma secreção diminuída de hormônios tireoidianos. Muitas outras causas, como infecções e exposição a substâncias químicas tóxicas, têm o denominador comum de provocar lesão da glândula endócrina ou reduzir a sua capacidade de síntese ou secreção do hormônio.

A outra causa importante de hipossecreção é a ***hipossecreção secundária***. Nesse caso, a glândula endócrina não está lesionada (pelo menos inicialmente), porém está recebendo uma estimulação demasiado pequena pelo seu hormônio trópico. A longo prazo, a falta de ação trófica dos hormônios trópicos leva, invariavelmente, à atrofia da glândula-alvo, que pode ser revertida por meio de aumento do hormônio trópico.

Para distinguir entre hipossecreção primária e secundária, deve-se determinar a concentração do hormônio trópico no sangue. Se estiver elevada, a causa é primária; se não estiver aumentada ou se estiver abaixo do normal, a causa é secundária.

A maneira mais comum de tratar a hipossecreção hormonal consiste em administrar o hormônio ausente ou um análogo sintético do hormônio. Isso normalmente é feito pela administração oral (comprimido), tópica (creme aplicado à pele) ou nasal (*spray*), ou por injeção. Tipicamente, a via de administração depende da natureza química do hormônio de reposição. Por exemplo, os indivíduos com baixos níveis de hormônio tireoidiano tomam um comprimido diário para normalizar as concentrações hormonais, visto que os hormônios tireoidianos são facilmente absorvidos pelo intestino. Por outro lado, os indivíduos com diabetes melito que necessitam de insulina tipicamente são tratados com injeções; a insulina é um peptídio que seria digerido pelas enzimas do trato gastrintestinal se fosse ingerido.

Hipersecreção

Um hormônio também pode exibir ***hipersecreção primária*** (a glândula secreta quantidades excessivas do próprio hormônio) ou ***hipersecreção secundária*** (estimulação excessiva da glândula pelo seu hormônio trópico). Uma das causas de hipersecreção primária ou secundária consiste na presença de tumor de células endócrinas secretoras de hormônio. Esses tumores tendem a produzir continuamente seus hormônios em uma taxa elevada, mesmo na ausência de estimulação ou na presença de aumento da retroalimentação negativa.

Quando um tumor endócrino provoca hipersecreção, o tumor pode, com frequência, ser retirado cirurgicamente ou destruído por irradiação se estiver limitado a uma pequena área. Esses procedimentos também são úteis em certos casos, quando uma glândula endócrina apresenta hipersecreção por motivos não relacionados com a presença de tumor. Por exemplo, ambos os procedimentos podem ser utilizados no tratamento da hipersecreção de uma glândula tireoide hiperativa (ver Seção C). Em muitos casos, fármacos que inibem a síntese de um hormônio podem bloquear a hipersecreção. Como alternativa, a situação pode ser tratada com fármacos que não alteram a secreção do hormônio, mas que bloqueiam suas ações sobre as células-alvo (antagonistas dos receptores).

Hiporresponsividade e hiper-responsividade

Em alguns casos, um componente do sistema endócrino pode não estar funcionando normalmente, embora não haja nada errado com a secreção hormonal. O problema reside no fato de que as células-alvo não respondem normalmente ao hormônio, uma condição denominada hiporresponsividade ou resistência ao hormônio. Um exemplo importante de uma doença que resulta de hiporresponsividade consiste na forma mais comum de diabetes melito (denominado ***diabetes melito tipo 2***), em que as células-alvo do hormônio insulina são hiporresponsivas a esse hormônio.

A hiporresponsividade pode resultar de deficiência ou perda de função dos receptores do hormônio. Por exemplo, alguns indivíduos que são geneticamente do sexo masculino apresentam um defeito que se manifesta pela ausência de receptores de androgênios. Em consequência, suas células-alvo são incapazes de ligar os androgênios, e o resultado consiste em ausência de desenvolvimento de certas características masculinas, como se os hormônios não estivessem sendo produzidos (ver Capítulo 17 para mais detalhes).

Em um segundo tipo de hiporresponsividade, os receptores de determinado hormônio podem estar normais, porém pode haver um defeito em algum evento de sinalização que ocorre dentro da célula após a ligação do hormônio a seus receptores. Por exemplo, o receptor ativado pode não ser capaz de estimular a formação de AMP cíclico ou de outro componente da via de sinalização desse hormônio.

Uma terceira causa de hiporresponsividade aplica-se a hormônios que exigem ativação metabólica por algum outro tecido após sua secreção. Pode ocorrer deficiência das enzimas que catalisam a ativação. Por exemplo, alguns homens secretam testosterona (o principal androgênio circulante) normalmente e possuem receptores normais de androgênios. Entretanto, esses homens carecem da enzima intracelular que converte a testosterona em di-hidrotestosterona, um potente metabólito da testosterona que se liga aos receptores de androgênios e que medeia algumas das ações da testosterona sobre as características sexuais secundárias, como crescimento dos pelos faciais e corporais.

Em contraposição, pode ocorrer também hiper-responsividade a um hormônio, causando problemas. Por exemplo, o hormônio tireoidiano provoca uma suprarregulação de receptores beta-adrenérgicos para epinefrina; por conseguinte, a hipersecreção de hormônio tireoidiano causa, por sua vez, uma hiper-responsividade à epinefrina. Um resultado desse processo é o aumento da frequência cardíaca típica de indivíduos com níveis elevados de hormônio tireoidiano.

SEÇÃO A | RESUMO

Hormônios e glândulas endócrinas

I. O sistema endócrino é um dos dois principais sistemas de comunicação do corpo. Consiste em todas as glândulas e órgãos que secretam hormônios, que são mensageiros químicos transportados pelo sangue até as células-alvo localizadas em outras partes do corpo.
II. As glândulas endócrinas diferem das glândulas exócrinas, visto que essas últimas secretam os seus produtos em um ducto, que se conecta com outra estrutura, como os intestinos, ou com a parte externa do corpo.
III. Em alguns casos, uma única glândula pode secretar múltiplos hormônios.

Estruturas e síntese dos hormônios

I. Os hormônios amínicos são os hormônios da tireoide que contêm iodo e as catecolaminas secretadas pela medula suprarrenal e pelo hipotálamo.
II. Os hormônios são, em sua maioria, peptídios, muitos dos quais são sintetizados na forma de moléculas maiores (inativas), que, em seguida, são clivadas em fragmentos ativos.
III. Os hormônios esteroides são produzidos a partir do colesterol pelo córtex suprarrenal e pelas gônadas, bem como a partir de precursores esteroides pela placenta durante a gravidez.
    a. Os hormônios esteroides predominantes produzidos pelo córtex suprarrenal são o mineralocorticoide aldosterona; o glicocorticoide cortisol; e dois androgênios, a DHEA e a androstenediona.

    b. Os ovários produzem principalmente estradiol e progesterona, enquanto os testículos sintetizam principalmente testosterona.

Transporte dos hormônios no sangue

I. Os hormônios peptídicos e as catecolaminas circulam dissolvidos no plasma, enquanto os hormônios esteroides e tireoidianos circulam principalmente ligados às proteínas plasmáticas.

Metabolismo e excreção dos hormônios

I. O fígado e os rins constituem os principais órgãos que removem os hormônios do plasma por meio de seu metabolismo ou excreção.
II. Os hormônios peptídicos e as catecolaminas são rapidamente movidos do sangue, enquanto os hormônios esteroides e os tireoidianos são removidos mais lentamente, em grande parte porque circulam ligados às proteínas plasmáticas.
III. Após sua secreção, alguns hormônios são metabolizados a moléculas mais ativas em suas células-alvo ou em outros órgãos.

Mecanismos de ação hormonal

I. Os receptores de hormônios esteroides e hormônios da tireoide estão localizados, em sua maioria, dentro das células-alvo; os receptores dos hormônios peptídicos e das catecolaminas estão localizados na membrana plasmática.
II. Os hormônios podem causar suprarregulação e infrarregulação de seus próprios receptores, bem como dos de outros hormônios. A indução dos receptores de um hormônio por outro aumenta a efetividade do primeiro hormônio e pode ser essencial para permitir que ele exerça seus efeitos.
III. Os receptores ativados por hormônios peptídicos e catecolaminas utilizam uma ou mais das vias de transdução de sinais ligadas a receptores da membrana plasmática; o resultado consiste em alteração do potencial de membrana ou da atividade das proteínas na célula.
IV. Os receptores intracelulares ativados por hormônios esteroides e hormônios da tireoide tipicamente funcionam como fatores de transcrição; o resultado consiste em aumento na síntese de proteínas específicas.
V. Em doses farmacológicas, os hormônios podem exercer efeitos que não são observados em circunstâncias habituais, alguns podendo ser deletérios.

Estímulos que controlam a secreção dos hormônios

I. A secreção de um hormônio pode ser controlada pela concentração plasmática de um íon ou de um nutriente regulado pelo hormônio, por impulsos neurais para as células endócrinas ou por um ou mais hormônios.
II. Os impulsos neurais do sistema nervoso autônomo controlam a secreção de muitos hormônios. As terminações neuronais dos sistemas nervosos simpático e parassimpático terminam diretamente sobre as células em algumas glândulas endócrinas, regulando, dessa maneira, a secreção hormonal.

Tipos de distúrbios endócrinos

I. Os distúrbios endócrinos podem ser classificados em hipossecreção, hipersecreção e hiporresponsividade ou hiper-responsividade das células-alvo.
    a. Os distúrbios primários referem-se àqueles em que o defeito se localiza nas células que secretam o hormônio.
    b. Os distúrbios secundários são aqueles em que há uma quantidade demasiado grande ou demasiado pequena do hormônio trópico.
    c. A hiporresponsividade se deve a uma alteração nos receptores do hormônio, a distúrbios dos eventos pós-receptores ou a uma incapacidade de ativação metabólica normal do hormônio nos tecidos-alvo que exigem essa ativação.
II. Esses distúrbios podem ser distinguidos pela determinação do hormônio e de quaisquer hormônios trópicos em condições basais e durante a estimulação experimental da secreção de cada hormônio.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. O que distingue glândulas exócrinas das endócrinas?
2. Quais são as três classes químicas gerais dos hormônios?
3. Quais são os principais hormônios produzidos pelo córtex suprarrenal? Pelos testículos? Pelos ovários?
4. Que classes de hormônios são transportadas no sangue principalmente na forma do hormônio dissolvido e não ligado? Principalmente na forma ligada às proteínas plasmáticas?
5. Os hormônios ligados às proteínas difundem-se para fora dos capilares?
6. Que órgãos são os principais locais de excreção e inativação metabólica dos hormônios?
7. Como as taxas de metabolismo e a excreção diferem para as várias classes de hormônios?
8. Cite algumas transformações metabólicas que os pró-hormônios e alguns hormônios devem sofrer para se tornarem biologicamente ativos.
9. Compare as localizações dos receptores para as várias classes de hormônios.
10. Como os hormônios influenciam as concentrações de seus próprios receptores e as de outros hormônios? Como isso explica a permissividade na ação hormonal?
11. Descreva a sequência de eventos quando os hormônios peptídicos ou as catecolaminas ligam-se a seus receptores.
12. Descreva a sequência de eventos que ocorrem quando os hormônios esteroides ou tireoidianos ligam-se a seus receptores.
13. Quais são os estímulos diretos para as glândulas endócrinas que controlam a secreção hormonal?

14. Como o controle da secreção hormonal por íons minerais e nutrientes no plasma consegue um controle dessas substâncias por retroalimentação negativa?
15. Como você poderia distinguir entre hipossecreção primária e secundária de um hormônio? Entre hipossecreção e hiporresponsividade?

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Glândulas endócrinas
Hormônios
Sistema endócrino

11.2 Estruturas e síntese dos hormônios

1,25-di-hidroxivitamina D [1,25-$(OH)_2D$]
Aldosterona
Androgênios
Angiotensina II
Córtex suprarrenal
Cortisol
Dopamina
Epinefrina
Estradiol
Estrogênios
Glândula suprarrenal
Glicocorticoides
Gônadas
Hormônios amínicos
Hormônios esteroides
Hormônios peptídicos
Hormônios tireoidianos
Medula suprarrenal
Mineralocorticoide
Norepinefrina
Progesterona
Pró-hormônios
Testosterona

11.5 Mecanismos de ação hormonal

Infrarregulação
Permissividade
Suprarregulação

11.6 Estímulos que controlam a secreção dos hormônios

Hormônio trópico

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

11.2 Estruturas e síntese dos hormônios

Hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC)

11.5 Mecanismos de ação hormonal

Efeitos farmacológicos

11.7 Tipos de distúrbios endócrinos

Diabetes melito tipo 2
Hiper-responsividade
Hipersecreção

Hipersecreção primária
Hipersecreção secundária
Hiporresponsividade
Hipossecreção
Hipossecreção primária
Hipossecreção secundária

Seção B ■ Hipotálamo e Hipófise

11.8 Sistemas de controle envolvendo hipotálamo e hipófise

A **hipófise** (do grego, "crescer embaixo de") localiza-se em uma bolsa (denominada sela turca) do osso esfenoide, na base do encéfalo (**Figura 11.13**), exatamente abaixo do **hipotálamo.** A hipófise está conectada ao hipotálamo pelo **infundíbulo**, ou pedículo hipofisário, que contém axônios de neurônios localizados no hipotálamo e pequenos vasos sanguíneos. Nos seres humanos, a hipófise é composta basicamente de dois lobos adjacentes, denominados *lobo anterior* – habitualmente designado como **adeno-hipófise** – e *lobo posterior* – habitualmente designado como **neuro-hipófise**. A adeno-hipófise origina-se, embriologicamente, de uma invaginação da faringe, denominada bolsa de Rathke, enquanto a neuro-hipófise não é verdadeiramente uma glândula, porém uma extensão dos componentes neurais do hipotálamo.

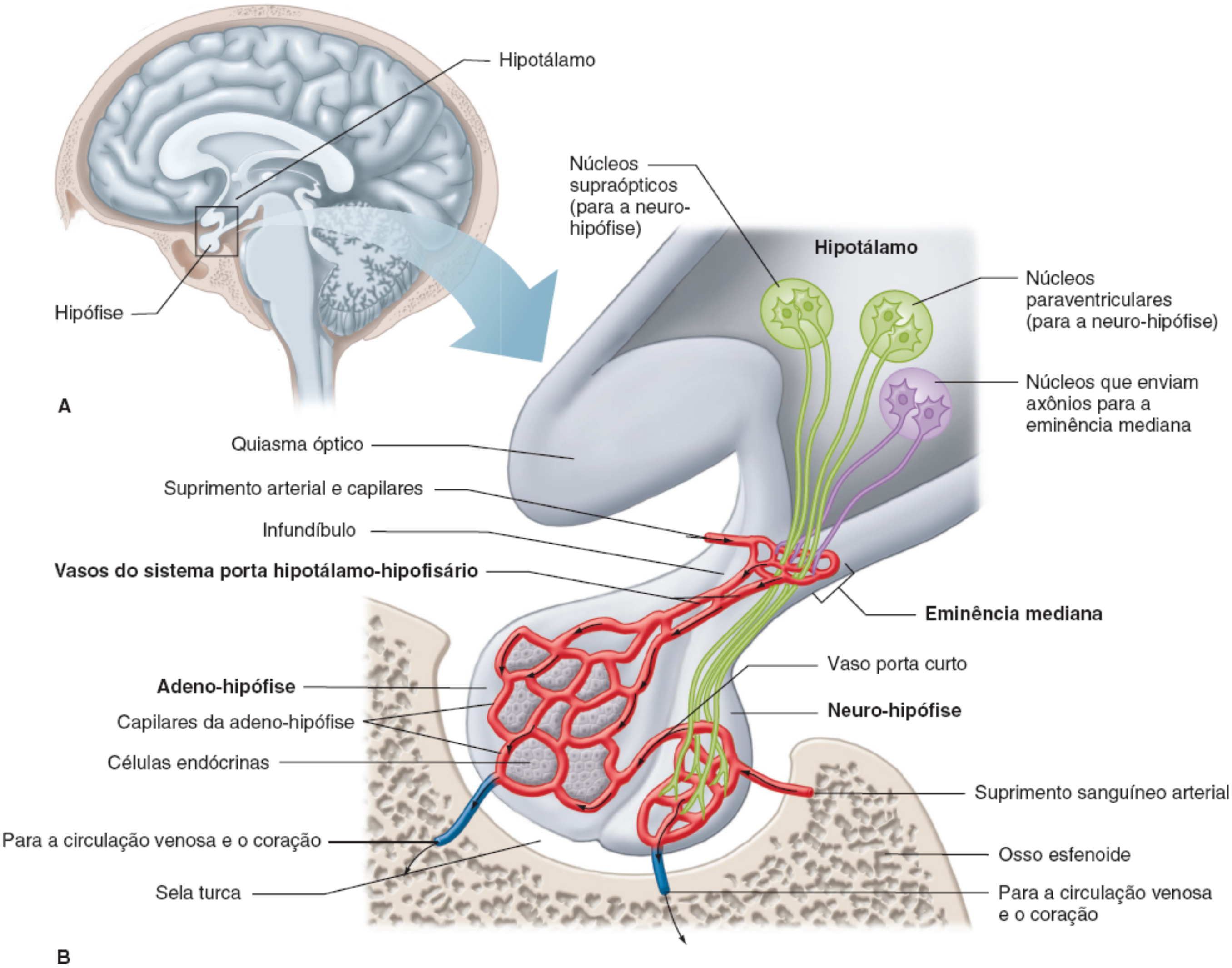


Figura 11.13 A. Relação da hipófise com o encéfalo e o hipotálamo. **B.** Conexões neurais e vasculares entre o hipotálamo e a hipófise. Os neurônios hipotalâmicos dos núcleos paraventriculares e supraópticos seguem o seu trajeto descendente pelo infundíbulo até a neuro-hipófise, enquanto outros (mostrados aqui, para maior simplicidade, como um único núcleo, embora, na realidade, sejam vários núcleos, incluindo algumas células dos núcleos paraventriculares) terminam na eminência mediana. Quase todo suprimento sanguíneo para a adeno-hipófise provém dos vasos porta hipotalâmico-hipofisários, que se originam na eminência mediana. Os vasos porta longos conectam os capilares na eminência mediana com os da adeno-hipófise. (Os vasos porta curtos, que se originam na neuro-hipófise, transportam apenas uma pequena fração do sangue que deixa a neuro-hipófise e suprem apenas uma pequena fração do sangue recebido pela adeno-hipófise.) As *setas* indicam a direção do fluxo sanguíneo.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que são necessárias apenas quantidades muito pequenas de hormônios hipofisiotrópicos para regular a secreção dos hormônios da adeno-hipófise?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os axônios de dois agrupamentos bem-definidos de neurônios do hipotálamo (os núcleos supraópticos e paraventriculares) descem pelo infundíbulo e terminam dentro da neuro-hipófise, em estreita proximidade com os capilares (pequenos vasos sanguíneos onde ocorre a troca de solutos entre o sangue e o interstício) (**Figura 11.13B**). Por conseguinte, esses neurônios não formam uma sinapse com outros neurônios. Na verdade, suas terminações acabam diretamente em capilares. As terminações liberam hormônios nesses capilares que, em seguida, drenam em veias e na circulação geral.

Diferentemente das conexões neurais entre o hipotálamo e a neuro-hipófise, não há nenhuma conexão neural importante entre o hipotálamo e a adeno-hipófise. Entretanto, existe um tipo especial de conexão vascular (ver Figura 11.13B). A junção do hipotálamo com o infundíbulo é conhecida como **eminência mediana**. Os capilares na eminência mediana recombinam-se para formar **vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário** (ou veias porta). O termo *porta* indica veias que conectam dois conjuntos de capilares; normalmente, como veremos no Capítulo 12, os capilares drenam em veias que retornam o sangue ao coração. Somente nos sistemas porta um conjunto de capilares drena em veias, que, em seguida, formam um *segundo* conjunto de capilares antes de finalmente desaguar em veias que retornam ao coração. Os vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário seguem o seu percurso pelo infundíbulo e entram na adeno-hipófise, onde drenam em um segundo conjunto de capilares, os capilares da adeno-hipófise. Por conseguinte, os vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário oferecem uma via local para o fluxo de sangue diretamente da eminência mediana para as células da adeno-hipófise. Como veremos de modo sucinto, esse sistema sanguíneo local proporciona um mecanismo para que os hormônios sintetizados nos corpos celulares do hipotálamo possam alterar diretamente a atividade das células da adeno-hipófise, desviando-se da circulação geral e, assim, regulando de modo eficiente e específico a liberação de hormônios dessa glândula.

Começaremos o nosso estudo dos hormônios hipofisários e suas principais ações fisiológicas com os dois hormônios da neuro-hipófise.

Hormônios da neuro-hipófise

Ressaltamos que a neuro-hipófise é, na realidade, uma extensão neural do hipotálamo (ver Figura 11.13). Os hormônios não são sintetizados na própria neuro-hipófise, mas no hipotálamo – especificamente, nos corpos celulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares, cujos axônios passam pelo infundíbulo e terminam na neuro-hipófise. O hormônio, contido em pequenas vesículas, é transportado ao longo dos axônios e acumula-se nos terminais axônicos da neuro-hipófise. Vários estímulos ativam impulsos para esses neurônios, gerando potenciais de ação que se propagam até os terminais axônicos e desencadeiam a liberação, por exocitose, do hormônio armazenado nos terminais. Em seguida, o hormônio entra nos capilares para ser transportado pelo sangue que retorna ao coração. Dessa maneira, o encéfalo pode receber estímulos e responder como se fosse um órgão endócrino. Ao liberar seus hormônios na circulação geral, a neuro-hipófise pode modificar as funções de órgãos distantes.

Os dois hormônios da neuro-hipófise são os peptídios **ocitocina** e **vasopressina**. A ocitocina está envolvida em dois reflexos relacionados com a reprodução. Em um dos casos, a ocitocina estimula a contração das células musculares lisas das mamas, resultando em ejeção do leite durante a lactação. Isso ocorre em resposta à estimulação dos mamilos durante o aleitamento do lactente. Os mamilos possuem células sensoriais que enviam sinais neurais estimuladores ao encéfalo, os quais alcançam as células hipotalâmicas envolvidas na síntese de ocitocina, causando a sua ativação e, portanto, a liberação do hormônio. No segundo reflexo, que ocorre durante o trabalho de parto, receptores de estiramento existentes no colo do útero emitem sinais neurais de volta ao hipotálamo, que em resposta libera a ocitocina. Em seguida, a ocitocina estimula a contração das células musculares lisas do útero até finalmente ocorrer o nascimento do lactente (ver Capítulo 17 para mais detalhes). Embora a ocitocina também seja encontrada nos homens, suas funções endócrinas sistêmicas nos homens permanecem incertas. As pesquisas recentes sugerem que a ocitocina possa estar envolvida em vários aspectos da memória e do comportamento em mamíferos de ambos os sexos, incluindo, possivelmente, os seres humanos. Essas ações incluem, por exemplo, união de casais, comportamento materno e emoções, como amor. Se isso for verdadeiro nos seres humanos, deve-se, provavelmente, a neurônios contendo ocitocina em outras partes do encéfalo, visto que ainda não se sabe ao certo se a ocitocina sistêmica pode atravessar a barreira hematencefálica e entrar no encéfalo.

A vasopressina, o outro hormônio da neuro-hipófise, atua sobre as células musculares lisas ao redor dos vasos sanguíneos, causando sua contração e consequente constrição dos vasos, e, portanto, elevando pressão arterial. Isso pode ocorrer, por exemplo, em resposta a uma redução da pressão arterial em decorrência de perda de sangue por lesão. A vasopressina também atua dentro dos rins para diminuir a excreção de água na urina, retendo, assim, líquido no corpo e ajudando a manter o volume sanguíneo. Isso poderia ocorrer quando um indivíduo sofresse desidratação. Em virtude de sua função sobre os rins, a vasopressina é também conhecida como **hormônio antidiurético (ADH)**. (A perda de água em excesso na urina é conhecida como *diurese*, e, como a vasopressina diminui a perda de água na urina, ela possui propriedades *anti*diuréticas.) As ações da

vasopressina serão discutidas no contexto do controle circulatório (Capítulo 12, Seção 12.9) e no balanço hídrico (Capítulo 14, Seção 14.7).

Hormônios da adeno-hipófise e o hipotálamo

Outros núcleos de neurônios hipotalâmicos secretam hormônios que controlam a secreção de todos os hormônios da adeno-hipófise. Para maior simplicidade, a Figura 11.13 mostra esses neurônios surgindo de um único núcleo; todavia, na verdade, vários núcleos hipotalâmicos enviam axônios, cujas terminações acabam na eminência mediana. Os hormônios hipotalâmicos que regulam a função da adeno-hipófise são, coletivamente, denominados **hormônios hipofisiotrópicos**; esses hormônios também são frequentemente denominados hipotalâmicos liberadores ou inibidores.

Com uma exceção (a dopamina), cada um dos hormônios hipofisiotrópicos é o primeiro de uma sequência de três hormônios: (1) um hormônio hipofisiotrópico controla a secreção de (2) um hormônio da adeno-hipófise, que controla a secreção de (3) um hormônio de alguma outra glândula endócrina (**Figura 11.14**). Em seguida, esse último hormônio atua sobre suas células-alvo. O valor adaptativo dessas sequências é que elas possibilitam uma variedade de tipos de retroalimentação hormonal importante (descrita de modo detalhado posteriormente neste capítulo). Além disso, possibilitam a amplificação de uma resposta de um pequeno número de neurônios hipotalâmicos em um grande sinal hormonal periférico. Começaremos a descrição dessas sequências pelo meio – ou seja, com os hormônios da adeno-hipófise –, visto que os nomes dos hormônios hipofisiotrópicos baseiam-se, em sua maior parte, nos nomes dos hormônios da adeno-hipófise.

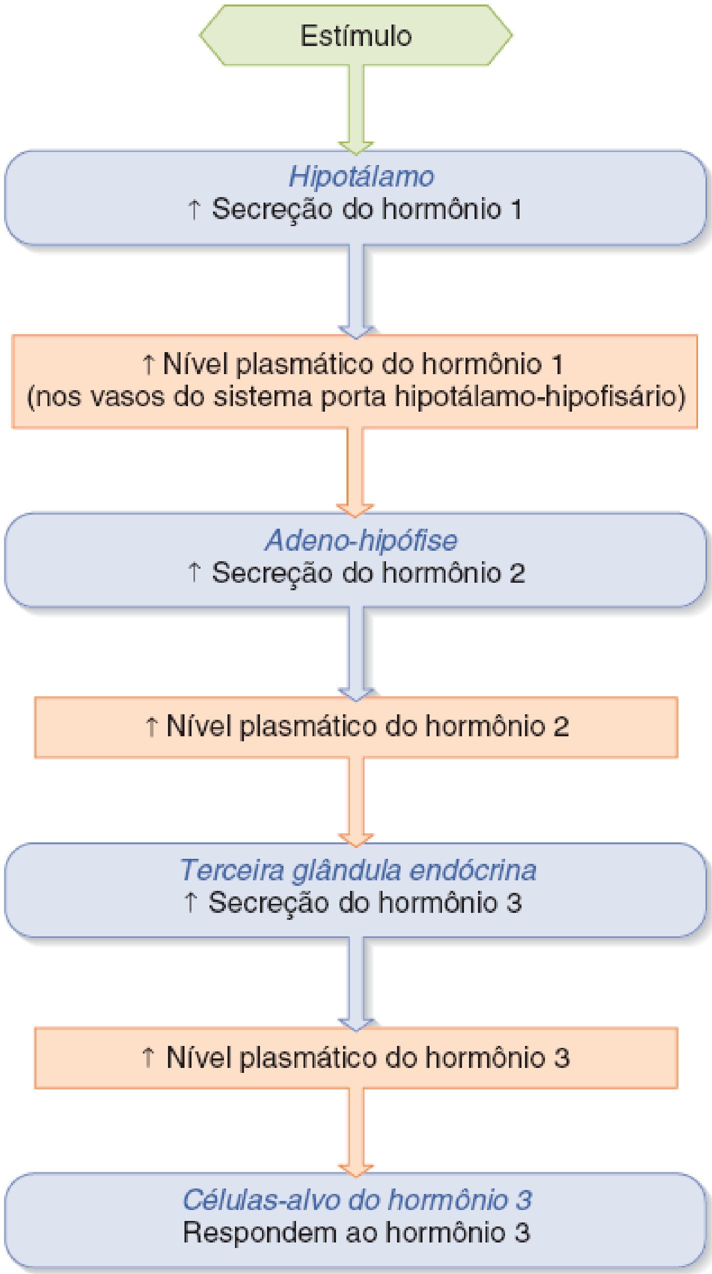


Figura 11.14 Padrão sequencial típico por meio do qual um hormônio hipofisiotrópico (hormônio 1 do hipotálamo) controla a secreção de um hormônio da adeno-hipófise (hormônio 2), que, por sua vez, controla a secreção de um hormônio por uma terceira glândula endócrina (hormônio 3). Os vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário estão ilustrados na Figura 11.13.

Visão geral dos hormônios da adeno-hipófise. Como mostra o Quadro 11.1, a adeno-hipófise secreta pelo menos oito hormônios, porém apenas seis desempenham funções bem-estabelecidas nos seres humanos. Esses seis hormônios – todos peptídios – são o **hormônio foliculoestimulante (FSH)**, o **hormônio luteinizante (LH)**, o **hormônio do crescimento (GH,** também conhecido como *somatotropina*), o **hormônio tireoestimulante (TSH,** também conhecido como *tireotropina*), a **prolactina** e o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH**, também conhecido como *corticotropina*). Cada um desses últimos quatro hormônios é secretado por um tipo distinto de célula na adeno-hipófise, enquanto o FSH e o LH, coletivamente designados como **hormônios gonadotrópicos** (ou gonadotropinas), por estimularem as gônadas, são frequentemente secretados pelas mesmas células.

Os outros dois peptídios – a **betalipotropina** e a **betaendorfina** – originam-se do mesmo pró-hormônio como ACTH, porém suas funções fisiológicas nos seres humanos ainda não estão bem-definidas. Entretanto, em estudos com animais, foi constatado que a betaendorfina exerce efeitos analgésicos, enquanto a betalipotropina pode mobilizar a gordura na circulação, fornecendo uma fonte de energia. Ambas as funções podem contribuir para a capacidade de enfrentar desafios estressantes.

A **Figura 11.15** fornece um resumo dos órgãos-alvo e das principais funções dos seis hormônios clássicos da adeno-hipófise. Observe que a única função importante de dois dos seis hormônios consiste em estimular suas células-alvo a sintetizar e secretar outros hormônios (e a manter o crescimento e a função dessas células). O hormônio tireoestimulante induz a tireoide a secretar tiroxina e tri-iodotironina. O hormônio adrenocorticotrófico estimula o córtex suprarrenal a secretar cortisol.

Três outros hormônios da adeno-hipófise também estimulam a secreção de outro hormônio, porém também exercem outras funções. O hormônio do crescimento estimula o fígado a secretar um hormônio peptídico de promoção do crescimento conhecido como **fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)** e, além disso, exerce efeitos diretos sobre o osso e o metabolismo (Seção E deste capítulo). O hormônio foliculoestimulante e o hormônio luteinizante estimulam a secreção dos hormônios sexuais pelas gônadas – o estradiol e a progesterona pelos ovários ou a testosterona pelos testículos; todavia, além disso, esses hormônios regulam o crescimento e o desenvolvimento dos óvulos e dos espermatozoides. As ações do FSH e do LH são descritas de modo detalhado no Capítulo 17 e, portanto, não são mais consideradas aqui.

A prolactina é singular entre os seis hormônios clássicos da adeno-hipófise, visto que a sua principal função não consiste em exercer controle sobre a secreção de um hormônio por outra glândula endócrina. Sua função mais importante é estimular o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gestação e a produção de leite durante a lactação, o que ocorre por meio de efeitos diretos sobre as células glandulares das mamas. Durante a lactação, a prolactina exerce uma ação secundária para inibir a secreção de gonadotropinas, diminuindo, assim, a fertilidade quando a mulher está amamentando. No homem, as funções fisiológicas da prolactina ainda estão sendo pesquisadas.

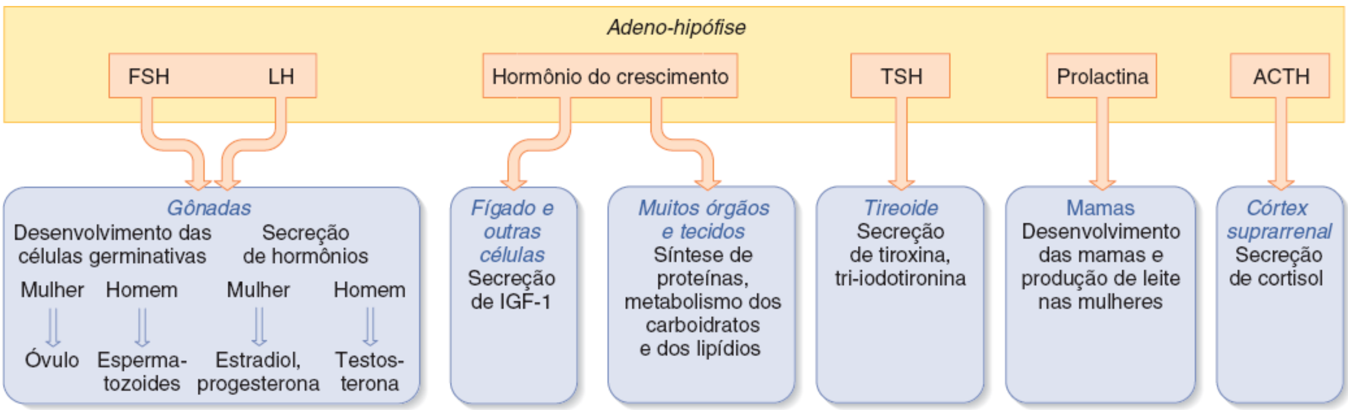


Figura 11.15 Alvos e principais funções dos seis hormônios clássicos da adeno-hipófise.

Hormônios hipofisiotrópicos. Conforme assinalado anteriormente, a secreção dos hormônios adeno-hipofisários é regulada, em grande parte, por hormônios produzidos pelo hipotálamo e designados, em seu conjunto, como hormônios hipofisiotrópicos. Esses hormônios são secretados por neurônios que se originam em núcleos distintos do hipotálamo e terminam na eminência mediana, ao redor dos capilares que constituem a origem dos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário. A geração de potenciais de ação nesses neurônios faz com que secretem seus hormônios por exocitose, à semelhança dos potenciais de ação que fazem com que outros neurônios liberem neurotransmissores por exocitose. Entretanto, os hormônios hipotalâmicos entram nos capilares da eminência mediana e são transportados pelos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário até a adeno-hipófise (**Figura 11.16**). Na adeno-hipófise, difundem-se dos capilares para dentro do líquido intersticial que circunda as várias células da adeno-hipófise. Por meio de sua ligação a receptores específicos ligados à membrana, os hormônios atuam para estimular ou inibir a secreção dos diferentes hormônios da adeno-hipófise.

Esses neurônios hipotalâmicos secretam hormônios de maneira idêntica àquela anteriormente descrita para os neurônios hipotalâmicos cujos axônios terminam na neuro-hipófise. Em ambos os casos, os hormônios são sintetizados nos corpos celulares dos neurônios hipotalâmicos, passam pelos axônios até os terminais neuronais e são liberados em resposta a potenciais de ação nos neurônios. Entretanto, os dois sistemas distinguem-se por duas diferenças cruciais. Em primeiro lugar, os axônios dos

neurônios hipotalâmicos que secretam os hormônios da neuro-hipófise deixam o hipotálamo e terminam na neuro-hipófise, enquanto os que secretam os hormônios hipofisiotrópicos permanecem no hipotálamo, terminando em capilares na eminência mediana. Em segundo lugar, os capilares nos quais são secretados os hormônios da neuro-hipófise drenam, em sua maioria, imediatamente para a circulação geral, que transporta os hormônios até o coração para a sua distribuição por todo o corpo. Por outro lado, os hormônios hipofisiotrópicos entram em capilares da eminência mediana do hipotálamo, que não se unem diretamente à corrente sanguínea principal, mas que deságuam nos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário, que os transportam até as células da adeno-hipófise.

Quando um hormônio da adeno-hipófise é secretado, ele se difunde para os mesmos capilares que transportaram o hormônio hipofisiotrópico. Em seguida, esses capilares drenam para veias que entram na circulação sanguínea geral, a partir da qual os hormônios da adeno-hipófise entram em contato com suas células-alvo. O sistema circulatório porta assegura que os hormônios hipofisiotrópicos possam alcançar as células da adeno-hipófise dentro de um período muito pequeno. O fluxo sanguíneo total pequeno nas veias porta permite que quantidades extremamente pequenas dos hormônios hipofisiotrópicos de um número relativamente pequeno de neurônios hipotalâmicos possam controlar a secreção dos hormônios adeno-hipofisários sem diluição na circulação sistêmica. Essa é uma excelente ilustração do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela. Por ter relativamente poucos neurônios que liberam fatores hipofisiotrópicos em um número relativamente pequeno de veias com baixo fluxo sanguíneo total, a concentração de fatores hipofisiotrópicos pode aumentar rapidamente, levando a um maior aumento na liberação dos hormônios da adeno-hipófise (amplificação). Além disso, a quantidade total de hormônios hipofisiotrópicos que entra na circulação geral é muito pequena, o que impede que eles exerçam efeitos não intencionais no restante do corpo.

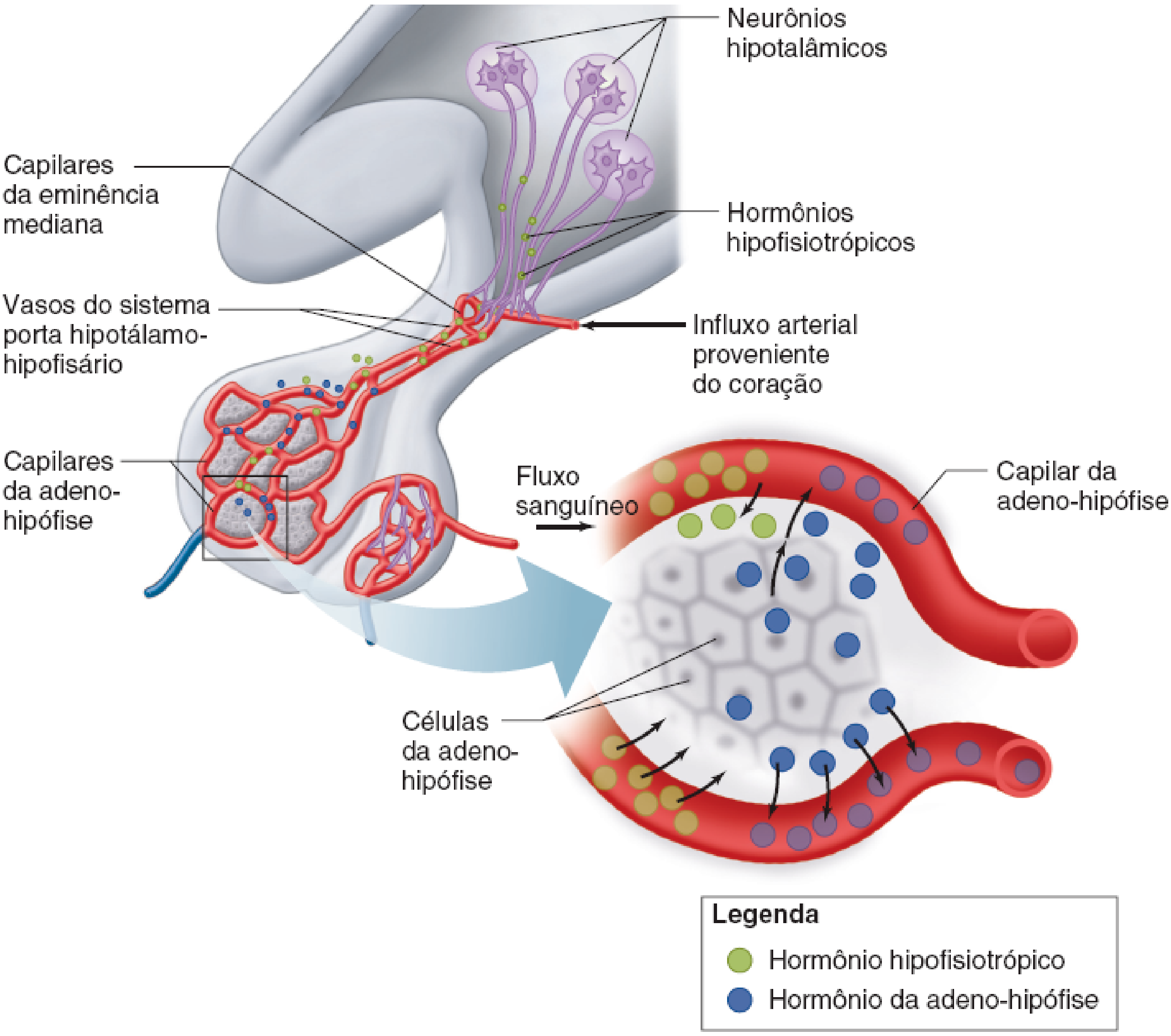


Figura 11.16 A secreção de hormônios pela adeno-hipófise é controlada por hormônios hipofisiotrópicos liberados por neurônios hipotalâmicos, que alcançam a adeno-hipófise por meio dos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário. Os hormônios hipofisiotrópicos estimulam as células da adeno-hipófise, que então liberam seus hormônios na circulação geral.

Existem múltiplos hormônios hipofisiotrópicos, influenciando, cada um deles, a liberação de um ou, em pelo menos um caso, de dois dos hormônios da adeno-hipófise. Para maior simplicidade, a **Figura 11.17** e o texto deste capítulo fornecem um resumo

apenas dos hormônios hipofisiotrópicos que desempenham funções fisiológicas claramente documentadas nos seres humanos.

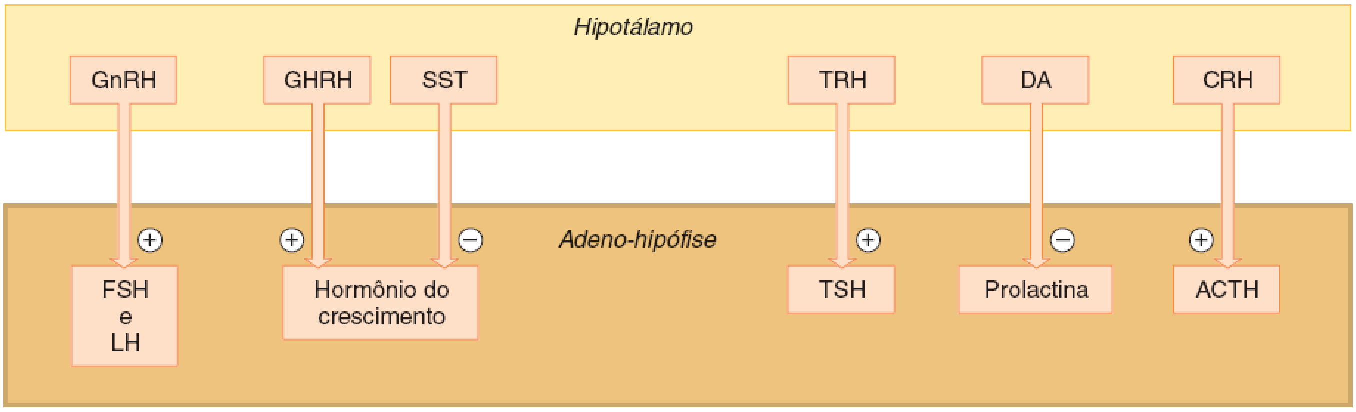
Os nomes de vários dos hormônios hipofisiotrópicos provêm do hormônio da adeno-hipófise cuja secreção eles controlam. Assim, a secreção de ACTH (corticotropina) é estimulada pelo **hormônio liberador da corticotropina (CRH)**, a secreção de hormônio do crescimento é estimulada pelo **hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)**, a secreção do hormônio tireoestimulante (tireotropina) é estimulada pelo **hormônio liberador da tireotropina (TRH)** e a secreção do hormônio luteinizante e do hormônio foliculoestimulante (as gonadotropinas) é estimulada pelo **hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH).**

Entretanto, observe que, na Figura 11.17, dois dos hormônios hipofisiotrópicos não *estimulam* a liberação de um hormônio da adeno-hipófise, porém a *inibem*. Um deles, a **somatostatina (SST)**, inibe a secreção do hormônio do crescimento. O outro, a **dopamina (DA)**, inibe a secreção de prolactina.

Como mostra a Figura 11.17, o hormônio do crescimento é controlado por *dois* hormônios hipofisiotrópicos – a somatostatina, que inibe sua liberação, e o hormônio liberador do hormônio do crescimento, que a estimula. Por conseguinte, a taxa de secreção do hormônio do crescimento depende das quantidades relativas dos hormônios de ações opostas liberados pelos neurônios hipotalâmicos, bem como das sensibilidades relativas das células produtoras de GH da adeno-hipófise a esses hormônios. Esse é um exemplo fundamental do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição. Esses controles duplos também podem existir para outros hormônios da adeno-hipófise. Isso é particularmente verdadeiro no caso da prolactina, para a qual existem evidências razoavelmente fortes de um hormônio de liberação da prolactina em animais de laboratório (a importância desse controle da prolactina nos seres humanos, se houver, permanece incerta).

A **Figura 11.18** fornece um resumo das informações apresentadas nas Figuras 11.15 e 11.17 para ilustrar toda a sequência de controle hipotalâmico da função endócrina.

Tendo em vista que os hormônios hipofisiotrópicos controlam a função da adeno-hipófise, precisamos agora formular a seguinte questão: o que controla a secreção dos próprios hormônios hipofisiotrópicos? Alguns dos neurônios que secretam hormônios hipofisiotrópicos podem exibir atividade espontânea, porém a descarga da maioria deles exige impulsos neurais e hormonais.



Principais hormônios hipofisiotrópicos conhecidos	Principal efeito sobre a adeno-hipófise
Hormônio liberador da corticotropina (CRH) →	Estimula a secreção de ACTH
Hormônio liberador da tireotropina (TRH) →	Estimula a secreção de TSH
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) →	Estimula a secreção de GH
Somatostatina (SST) →	Inibe a secreção de GH
Hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH) →	Estimula a secreção de LH e de FSH
Dopamina (DA)* →	Inibe a secreção de prolactina

*A dopamina é uma catecolamina; todos os outros hormônios hipofisiotrópicos são peptídios.
Existem evidências de hormônios liberadores da PRL, porém não foram identificados de modo inequívoco nos seres humanos. Uma possibilidade é que o TRH possa desempenhar esse papel, além de sua ação sobre o TSH.

Figura 11.17 Os efeitos dos hormônios hipofisiotrópicos definitivamente estabelecidos sobre a adeno-hipófise. Os hormônios hipofisiotrópicos alcançam a adeno-hipófise por meio dos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário. Os símbolos ⊕ e ⊖ indicam ações estimuladoras e inibidoras, respectivamente.

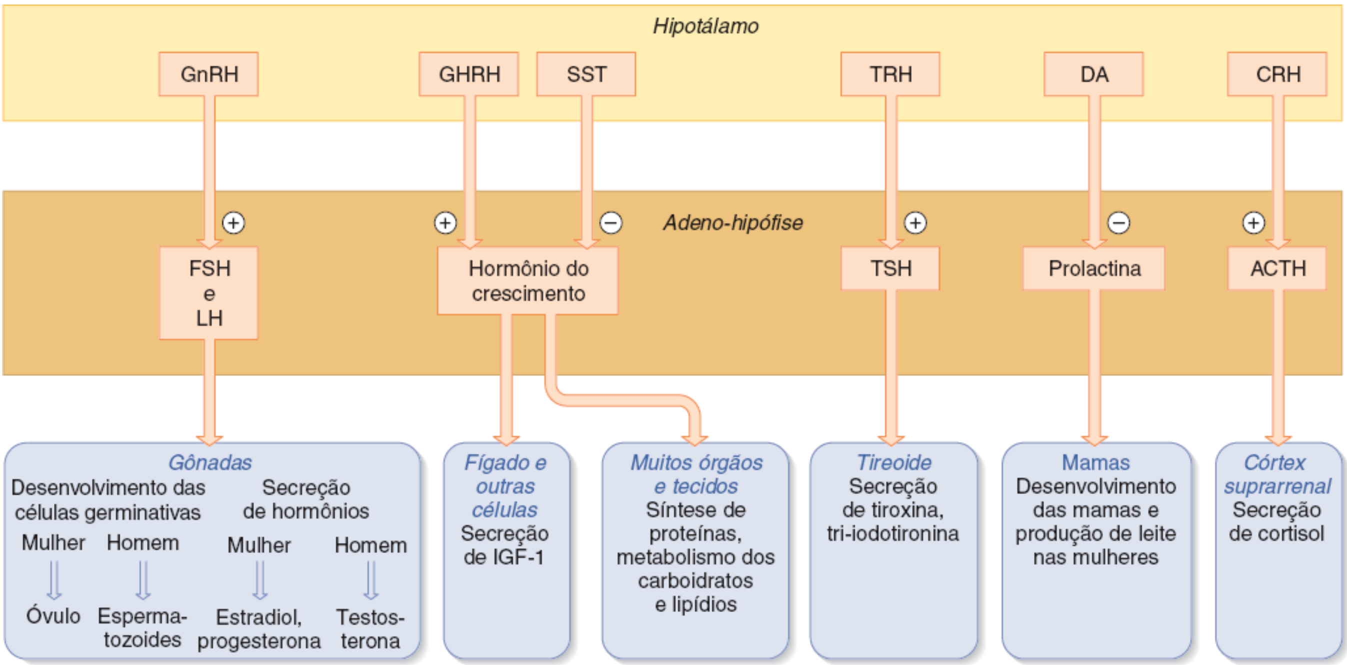


Figura 11.18 Uma combinação das Figuras 11.15 e 11.17 fornece um resumo do sistema glandular hipotálamo–adeno-hipófise. Os símbolos ⊕ e ⊖ indicam ações estimuladoras e inibidoras, respectivamente.

Controle neural dos hormônios hipofisiotrópicos. Os neurônios do hipotálamo recebem impulsos sinápticos estimuladores e inibitórios de praticamente todas as áreas do sistema nervoso central, e a secreção de cada hormônio hipofisiotrópico é influenciada por via neurais específicas. Numerosos neurotransmissores, como as catecolaminas e a serotonina, são liberados nas sinapses dos neurônios hipotalâmicos que produzem hormônios hipofisiotrópicos. Não é surpreendente que os fármacos que influenciam esses neurotransmissores possam alterar a secreção dos hormônios hipofisiotrópicos.

Além disso, existe uma forte influência circadiana (ver Capítulo 1) sobre a secreção de determinados hormônios hipofisiotrópicos. Os impulsos neurais para essas células originam-se em outras regiões do hipotálamo, as quais, por sua vez, estão ligadas a impulsos de vias visuais, que reconhecem presença ou ausência de luz. Um bom exemplo desse tipo de controle neuronal é fornecido pelo CRH, cuja secreção está ligada ao ciclo de dia/noite nos mamíferos. Esse padrão resulta em concentrações de ACTH e de cortisol no sangue que começam a aumentar imediatamente antes do período de despertar.

Controle do hipotálamo e da adeno-hipófise por retroalimentação hormonal. Uma característica proeminente de cada uma das sequências hormonais iniciadas por um hormônio hipofisiotrópico consiste na retroalimentação negativa exercida sobre o sistema hipotálamo–hipófise por um ou mais dos hormônios em sua sequência. A retroalimentação negativa constitui um componente fundamental da maioria dos sistemas de controle homeostático, conforme assinalado no Capítulo 1. Nesse caso, é efetivo para atenuar as respostas hormonais – ou seja, limitar os extremos das taxas de secreção hormonal. Por exemplo, quando um estímulo estressante desencadeia um aumento na secreção sequencial de CRH, ACTH e cortisol, a consequente elevação na concentração plasmática de cortisol exerce um efeito de retroalimentação, inibindo os neurônios secretores de CRH do hipotálamo e as células secretoras de ACTH da adeno-hipófise. Por conseguinte, a secreção do cortisol não aumenta tanto quanto ocorreria na ausência de retroalimentação negativa. A retroalimentação negativa do cortisol também é de importância crítica para interromper a resposta do ACTH ao estresse. Como veremos na Seção D, isso é importante em virtude dos efeitos potencialmente prejudiciais do excesso de cortisol sobre a função imune e as reações metabólicas, entre outros.

A situação descrita para o cortisol, em que o hormônio secretado pela terceira glândula endócrina em uma sequência exerce um efeito de retroalimentação negativa sobre a adeno-hipófise e/ou o hipotálamo, é conhecida como **retroalimentação negativa de alça longa** (**Figura 11.19**).

A retroalimentação de alça longa não existe para a prolactina, visto que se trata de um hormônio adeno-hipofisário, que não exerce controle importante sobre outra glândula endócrina – ou seja, não participa em uma sequência de três hormônios. Todavia, existe uma retroalimentação negativa do sistema da prolactina, uma vez que o próprio hormônio atua sobre o hipotálamo para *estimular* a secreção de dopamina, que, então, *inibe* a secreção de prolactina. A influência de um hormônio da adeno-hipófise sobre o hipotálamo é conhecida como **retroalimentação negativa de alça curta** (ver Figura 11.19). À semelhança da prolactina, vários outros hormônios da adeno-hipófise, incluindo o hormônio do crescimento, também exercem essa retroalimentação sobre o hipotálamo.

O papel dos hormônios "sem sequência" sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise. Existem muitas influências hormonais estimuladoras e inibidoras sobre o hipotálamo e/ou a adeno-hipófise além daquelas que seguem os padrões de retroalimentação anteriormente descritos. Em outras palavras, um hormônio que não se encontra em determinada sequência hormonal pode,

entretanto, exercer influências importantes sobre a secreção dos hormônios hipofisiotrópicos ou adeno-hipofisários naquela sequência. Por exemplo, o estradiol aumenta acentuadamente a secreção de prolactina pela adeno-hipófise, embora a secreção de estradiol normalmente não seja controlada pela prolactina. Por conseguinte, as sequências que descrevemos não devem ser vistas como unidades isoladas.

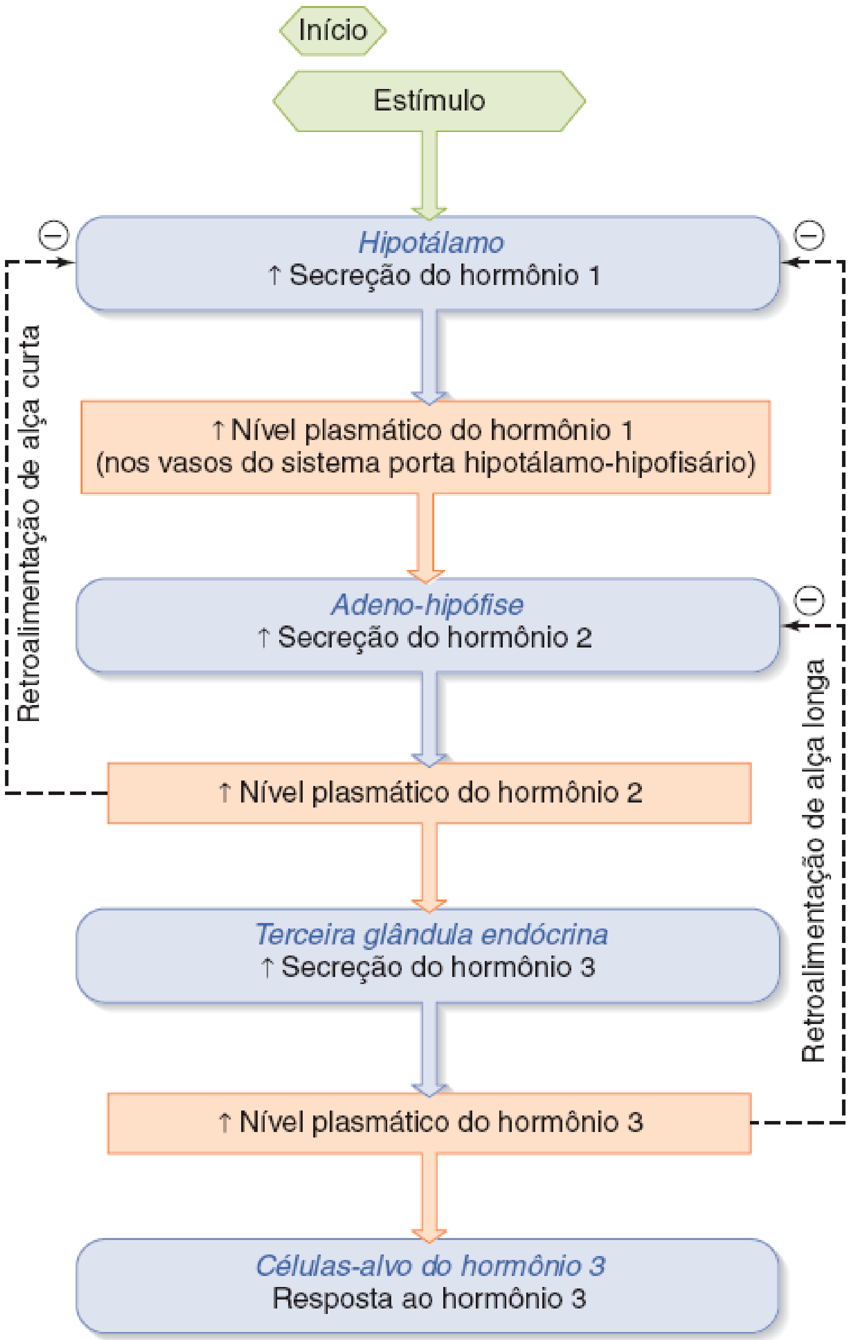


Figura 11.19 Retroalimentação de alça curta e de alça longa. A retroalimentação de alça longa é exercida sobre o hipotálamo e/ou a adeno-hipófise pelo terceiro hormônio da sequência. A retroalimentação de alça curta é exercida pelo hormônio da adeno-hipófise sobre o hipotálamo.

SEÇÃO B | RESUMO

Sistemas de controle envolvendo hipotálamo e hipófise

I. A hipófise, que compreende a adeno-hipófise e a neuro-hipófise, está conectada ao hipotálamo por um infundíbulo ou pedículo, que contém axônios neuronais e vasos sanguíneos.

II. Axônios específicos, cujos corpos celulares estão localizados no hipotálamo, terminam na neuro-hipófise e liberam ocitocina e vasopressina.

III. A adeno-hipófise secreta o hormônio do crescimento (GH), o hormônio tireoestimulante (TSH), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a prolactina e dois hormônios gonadotrópicos – o hormônio foliculoestimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). As funções desses hormônios estão resumidas na Figura 11.15.

IV. A secreção dos hormônios da adeno-hipófise é controlada principalmente por hormônios hipofisiotrópicos secretados nos capilares da eminência mediana do hipotálamo, que alcançam a adeno-hipófise por meio dos vasos porta que conectam o hipotálamo e a adeno-hipófise. As ações dos hormônios hipofisiotrópoicos sobre a adeno-hipófise estão resumidas na Figura 11.17.

V. A secreção de cada hormônio hipofisiotrópico é controlada por impulsos neuronais e hormonais para os neurônios hipotalâmicos que o produzem.
   a. Em cada uma das sequências de três hormônios, que começam com um hormônio hipofisiotrópico, o terceiro hormônio exerce efeitos de retroalimentação negativa sobre a secreção do hormônio hipotalâmico e/ou adeno-hipofisário.
   b. O hormônio da adeno-hipófise pode exercer inibição por retroalimentação negativa de alça curta do(s) hormônio(s) de liberação do hipotálamo que o controla(m).
   c. Os hormônios que não estão em determinada sequência também podem influenciar a secreção dos hormônios hipotalâmicos e/ou adeno-hipofisários naquela sequência.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva as relações anatômicas entre o hipotálamo e a hipófise;
2. Cite os dois hormônios da neuro-hipófise e descreva o local de síntese e o mecanismo de ação de cada um deles.
3. Cite todos os seis hormônios bem-definidos da adeno-hipófise e suas principais funções.
4. Liste os principais hormônios hipofisiotrópicos e o(s) hormônio(s) da adeno-hipófise cuja liberação é controlada por cada um deles.
5. Quais são os tipos de impulsos que controlam a secreção dos hormônios hipofisiotrópicos?
6. Qual é a diferença entre retroalimentação negativa de alça longa e de alça curta no sistema glandular hipotálamo–adeno-hipófise?

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

11.8 Sistemas de controle envolvendo hipotálamo e hipófise

Adeno-hipófise
Betaendorfina
Betalipotropina
Dopamina (DA)
Eminência mediana
Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)
Hipófise
Hipotálamo
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
Hormônio antidiurético (ADH)
Hormônio do crescimento (GH)
Hormônio foliculoestimulante (FSH)
Hormônio liberador da corticotropina (CRH)
Hormônio liberador da tireotropina (TRH)
Hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH)
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)
Hormônio luteinizante (LH)
Hormônio tireoestimulante (TSH)
Hormônios gonadotrópicos
Hormônios hipofisiotrópicos
Infundíbulo
Neuro-hipófise
Ocitocina
Prolactina
Retroalimentação negativa de alça curta
Retroalimentação negativa de alça longa
Somatostatina (SST)
Vasopressina
Vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário

Seção C ■ Glândula Tireoide

11.9 Síntese do hormônio da tireoide

O hormônio tireoidiano exerce diversos efeitos em praticamente todo o corpo. As ações desse hormônio são tão disseminadas – e as consequências de desequilíbrios em sua concentração, tão significativas – que é importante examinar de modo detalhado a função da glândula tireoide.

A glândula tireoide produz duas moléculas contendo iodo de importância fisiológica: a **tiroxina** (denominada $\mathbf{T_4}$ pelo fato de conter quatro iodos) e a **tri-iodotironina** ($\mathbf{T_3}$, três iodos; rever a Figura 11.2). A maior parte da T_4 é convertida em T_3 nos tecidos-alvo por enzimas conhecidas como desiodinases. Por conseguinte, consideraremos a T_3 o principal hormônio tireoidiano, embora a concentração de T_4 no sangue seja habitualmente maior que a de T_3. (Você pode imaginar a T_4 como uma espécie de reservatório para uma quantidade adicional de T_3.) Por motivos práticos, a T_4 é tipicamente prescrita quando há uma redução da função da tireoide.

A glândula tireoide está localizada no pescoço, à frente da traqueia e apoiada nela à semelhança de uma sela (**Figura 11.20A**). Começa a funcionar pela primeira vez no início da vida fetal. Dentro da glândula tireoide, encontram-se numerosos **folículos,** compostos, cada um deles, por uma esfera fechada de células epiteliais envolvendo um núcleo contendo um material rico em proteína, denominado **coloide** (**Figura 11.20B**). As células epiteliais foliculares participam em quase todas as fases de síntese e secreção dos hormônios tireoidianos. A síntese começa quando o iodeto circulante é ativamente cotransportado com íons sódio através das membranas basolaterais das células epiteliais (etapa 1 na **Figura 11.21**), um processo conhecido como **sequestro do iodeto.** O Na^+ é bombeado de volta para fora da célula por Na^+/K^+ ATPase.

Os íons iodeto de carga negativa sofrem difusão para a membrana apical das células epiteliais foliculares e são transportados para dentro do coloide por uma proteína de membrana integral, denominada **pendrina** (etapa 2). A pendrina é um transportador de cloreto/iodeto independente de sódio. O coloide dos folículos contém grandes quantidades de uma proteína denominada **tireoglobulina**. Uma vez no coloide, o iodeto é rapidamente oxidado na superfície luminal das células epiteliais foliculares e se torna iodo, que é então fixado aos anéis fenólicos de resíduos de tirosina dentro da tireoglobulina (etapa 3). A própria tireoglobulina é sintetizada pelas células epiteliais foliculares e secretada por exocitose no coloide. A enzima responsável pela oxidação dos iodetos e a sua fixação às tirosinas da tireoglobulina no coloide é denominada **tireoide peroxidase**, e ela também é sintetizada pelas células epiteliais foliculares. O iodo pode ser adicionado a qualquer uma de duas posições em determinada tirosina dentro da tireoglobulina. Uma tirosina com um iodo fixado é denominada **monoiodotirosina (MIT)**; quando há dois iodos fixados, o produto é denominado **di-iodotirosina (DIT)**. Em seguida, o anel fenólico de uma molécula de MIT ou de DIT é removido do restante de sua tirosina e acoplado a outra DIT na molécula de tireoglobulina (etapa 4). Essa reação também pode ser mediada pela tireoide peroxidase. Se duas moléculas de DIT forem acopladas, o resultado é a tiroxina (T_4). Se houver acoplamento de uma molécula de MIT e uma molécula de DIT, o resultado é a T_3. Por conseguinte, a síntese de T_4 e de T_3 é singular, visto que ela ocorre, na realidade, no espaço extracelular (coloidal) dentro dos folículos da tireoide.

Por fim, para que ocorra secreção de hormônio tireoidiano no sangue, extensões das membranas das células epiteliais foliculares voltadas para o coloide incorporam partes dele (com sua tireoglobulina iodada) por endocitose (etapa 5). A tireoglobulina, que contém T_4 e T_3, é colocada em contato com lisossomos no interior das células (etapa 6). A proteólise da tireoglobulina libera T_4 e T_3, as quais, em seguida, difundem-se para fora da célula epitelial folicular, para dentro do líquido intersticial, a partir do qual passam para o sangue (etapa 7). Existe uma quantidade suficiente de tireoglobulina iodada armazenada dentro dos folículos da tireoide para fornecer hormônio tireoidiano durante várias semanas, mesmo na ausência de iodo da dieta. Essa capacidade de armazenamento, que torna a glândula tireoide singular entre as outras glândulas endócrinas, constitui uma adaptação essencial, tendo em vista o aporte imprevisível de iodo na alimentação da maioria dos mamíferos.

Os processos ilustrados na Figura 11.21 fornecem um importante exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares. Há necessidade de uma bomba para o transporte de iodeto a partir do espaço intersticial contra um gradiente de concentração através da membrana celular para dentro do citosol da célula folicular, e a pendrina é necessária para mediar o efluxo de iodeto do citoplasma para o espaço coloidal. Esse processo é utilizado clinicamente com a administração de doses muito baixas de iodo radioativo, que se concentra na glândula tireoide, possibilitando a sua visualização por meio de cintigrafia em medicina nuclear.

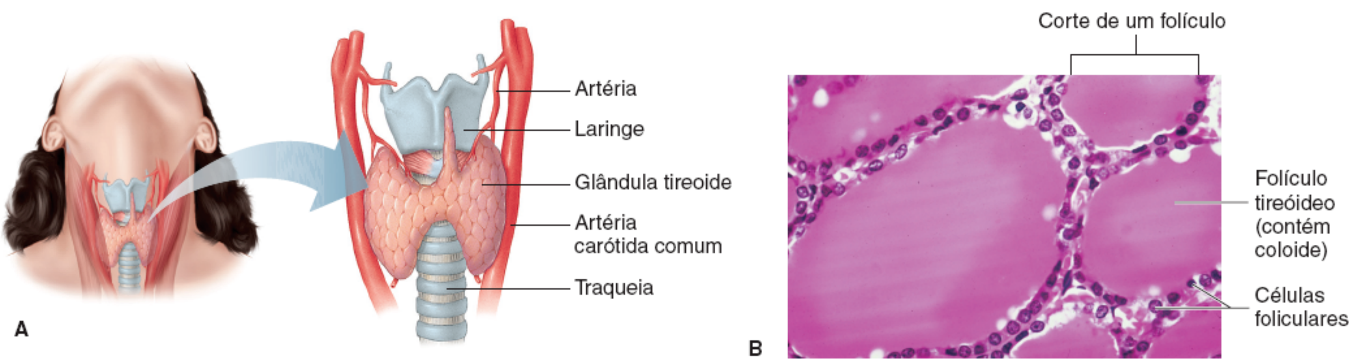


Figura 11.20 A. Localização da glândula tireoide bilobada. **B.** Corte transversal através de vários folículos adjacentes preenchidos com coloide.

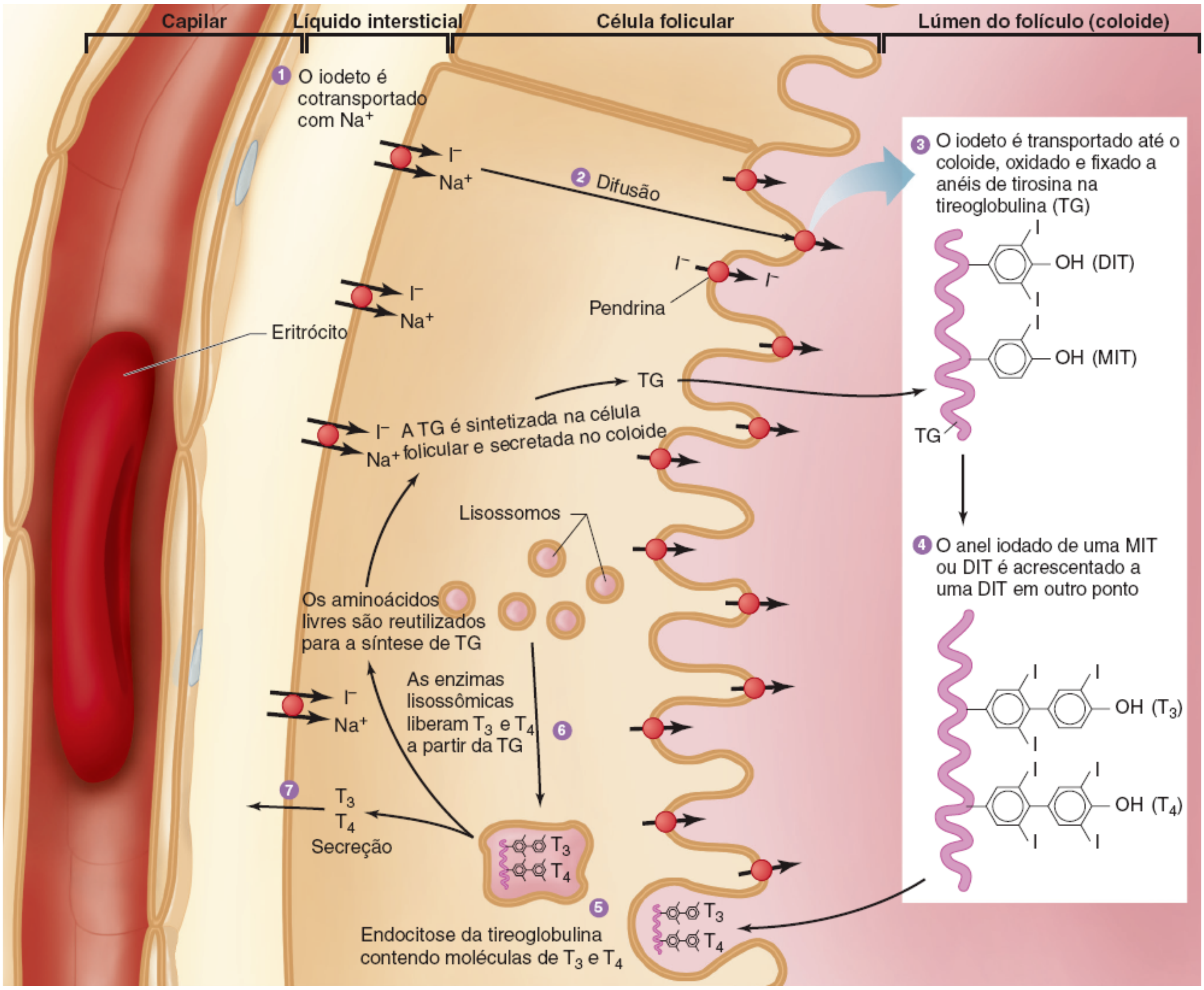


Figura 11.21 Etapas envolvidas na formação de T_3 e de T_4. As etapas são numeradas no texto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é o benefício do armazenamento da tireoglobulina iodada no coloide?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

11.10 Controle da função da tireoide

Praticamente todas as ações das células epiteliais foliculares que acabamos de descrever são estimuladas pelo TSH, que, como já verificamos, é estimulado pelo TRH. O mecanismo de controle básico da produção de TSH consiste na ação da T_3 e da T_4 por retroalimentação negativa sobre a adeno-hipófise e, em menor grau, sobre o hipotálamo (**Figura 11.22**). Entretanto, o TSH exerce mais ações do que apenas estimular a produção de T_3 e T_4. O TSH também aumenta a síntese de proteína nas células epiteliais foliculares, aumenta a replicação do DNA e a divisão celular, além de aumentar a quantidade de retículo endoplasmático rugoso e outras estruturas celulares necessárias para a síntese de proteína pelas células epiteliais foliculares. Por conseguinte, se as células da tireoide forem expostas a concentrações mais altas de TSH do que o normal, sofrerão **hipertrofia**, ou seja, aumentarão de tamanho. O aumento de tamanho da glândula tireoide graças a qualquer etiologia é denominado ***bócio***. Existem várias outras maneiras pelas quais o bócio pode ocorrer; essas causas serão descritas adiante nesta seção, bem como em um dos Estudos de Caso Clínico do Capítulo 19.

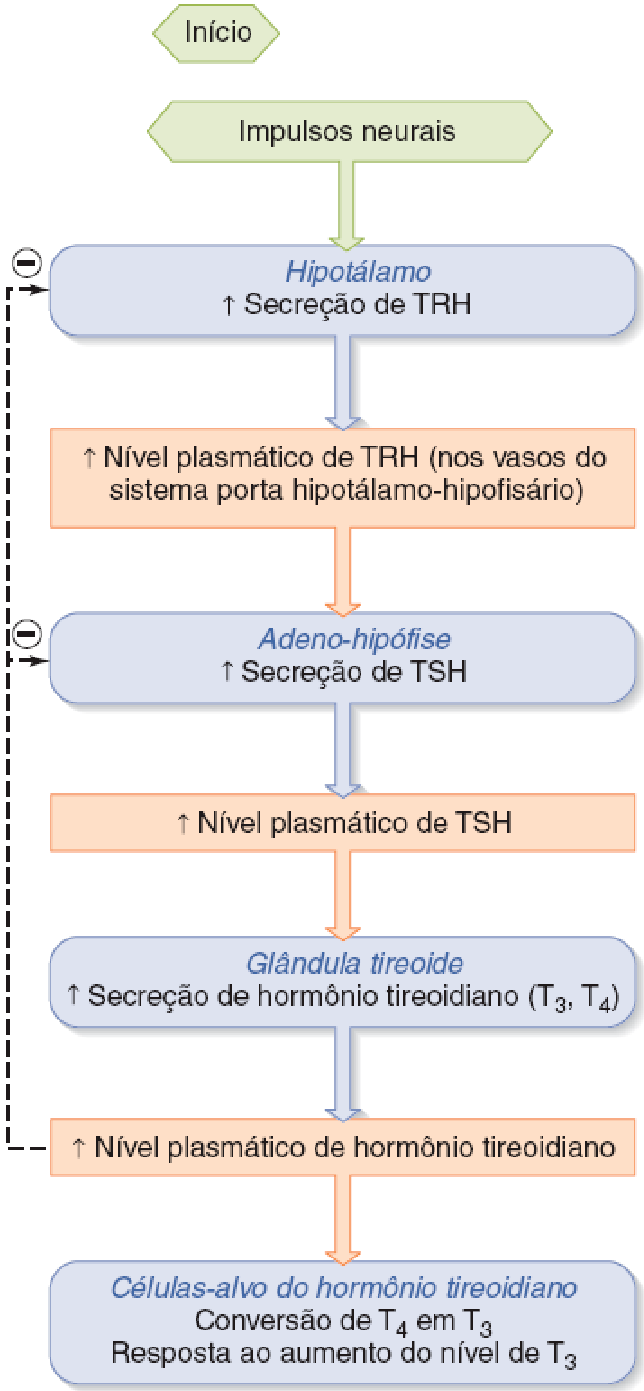


Figura 11.22 Sequência de TRH–TSH–hormônio tireoidiano. A T_3 e a T_4 inibem a secreção de TSH e de TRH por retroalimentação negativa, indicada pelo símbolo ⊖.

11.11 Ações do hormônio tireoidiano

Existem receptores para o hormônio tireoidiano nos núcleos da maioria das células do corpo, diferentemente dos receptores de muitos outros hormônios, cuja distribuição é mais limitada. Por conseguinte, as ações da T_3 são disseminadas e afetam numerosos órgãos e tecidos. À semelhança dos hormônios esteroides, a T_3 atua por meio da indução da transcrição de genes e síntese de proteínas.

Ações metabólicas

A T_3 exerce vários efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios, porém sem a extensão de outros hormônios, como a insulina. Entretanto, a T_3 estimula a absorção de carboidratos pelo intestino delgado e aumenta a liberação de ácidos graxos dos adipócitos. Essas ações fornecem energia que ajuda a manter o metabolismo em uma taxa elevada. Grande parte dessa energia é utilizada para sustentar a atividade das Na^+/K^+ ATPases em todo o corpo; essas enzimas são estimuladas pela T_3. Por conseguinte, a concentração celular de ATP é de importância crítica para a capacidade das células de manter a atividade da Na^+/K^+ ATPase em resposta à estimulação pelo hormônio tireoidiano. As concentrações de ATP são controladas, em parte, por um mecanismo de retroalimentação negativa; o ATP exerce uma retroalimentação negativa sobre as enzimas glicolíticas dentro das células que

participam na produção de ATP. Por conseguinte, uma diminuição nas reservas celulares de ATP libera a retroalimentação e desencadeia um aumento da glicólise, resultando em metabolismo de glicose adicional para restaurar os níveis de ATP. Um dos subprodutos desse processo é a geração de calor. Por conseguinte, à medida que o ATP é consumido nas células pelas Na^+/K^+ ATPase em uma taxa elevada, graças à estimulação por T_3, as reservas celulares de ATP precisam ser mantidas por um aumento no metabolismo dos combustíveis. Essa ação calorigênica de T_3 representa uma fração significativa do calor total produzido diariamente por um indivíduo típico. Essa ação é essencial para a homeostasia da temperatura corporal, constituindo uma das muitas maneiras pelas quais as ações do hormônio tireoidiano demonstram o princípio geral de fisiologia segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. Na ausência de hormônio tireoidiano, haveria uma diminuição na produção de calor, e a temperatura corporal (e a maioria dos processos fisiológicos) estaria comprometida.

Ações permissivas

Algumas das ações da T_3 são atribuíveis a seus efeitos permissivos sobre as ações das catecolaminas. A T_3 suprarregula os receptores beta-adrenérgicos em muitos tecidos, notavelmente o coração e o sistema nervoso. Por conseguinte, não deve ser surpreendente constatar que os sintomas da concentração excessiva de hormônio tireoidiano se assemelham estreitamente a alguns dos sintomas do excesso de epinefrina e norepinefrina (atividade do sistema nervoso simpático). Isso se deve ao fato de que o aumento da T_3 potencializa as ações das catecolaminas, embora essas últimas estejam dentro dos níveis normais. Graças a esse efeito potencializador, os indivíduos com excesso de T_3 frequentemente são tratados com fármacos que bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos, de modo a aliviar a ansiedade, o nervosismo e a taquicardia associados à atividade simpática excessiva.

Crescimento e desenvolvimento

A T_3 é necessária para a produção normal de hormônio do crescimento pela adeno-hipófise. Por conseguinte, quando os níveis de T_3 estão muito baixos, observa-se uma redução no crescimento das crianças. Além disso, a T_3 é um hormônio do desenvolvimento muito importante para o sistema nervoso. A T_3 exerce muitos efeitos sobre o sistema nervoso central durante o desenvolvimento, incluindo a formação de terminações axônicas e a produção de sinapses, o crescimento de dendritos e extensões dendríticas (denominadas "espinhos") e a formação de mielina. A ausência de T_3 resulta no desenvolvimento de uma síndrome denominada ***hipotireoidismo congênito***. Essa síndrome caracteriza-se pelo desenvolvimento deficiente do sistema nervoso e por grave comprometimento da função intelectual (retardo mental). Nos EUA, a causa mais comum consiste na incapacidade de desenvolvimento normal da glândula tireoide. Por meio de triagem neonatal, o hipotireoidismo congênito pode ser tratado com T_4 ao nascimento, impedindo, assim, o comprometimento a longo prazo do crescimento e do desenvolvimento mental.

A causa mais comum de hipotireoidismo congênito no mundo inteiro (apesar de ser rara nos EUA) consiste na deficiência nutricional de iodo na mãe. Se estiver ausente na dieta, não haverá iodo disponível para o feto. Por conseguinte, embora a glândula tireoide fetal possa ser normal, ela é incapaz de sintetizar hormônio tireoidiano em quantidade suficiente. Se a condição for detectada e corrigida com a administração de iodo e de hormônio tireoidiano pouco depois do nascimento, é possível prevenir as anormalidades mentais e físicas. Se o tratamento não for iniciado no período neonatal, o comprometimento intelectual resultante do hipotireoidismo congênito não pode ser revertido. A disponibilidade de produtos com sal iodado praticamente eliminou o hipotireoidismo congênito em muitos países; todavia, ele continua sendo um distúrbio comum em algumas partes do mundo onde não há disponibilidade de sal iodado.

Os efeitos da T_3 sobre a função do sistema nervoso não se limitam à vida fetal e neonatal. Por exemplo, a T_3 é necessária para os reflexos nervosos e musculares apropriados, bem como para a cognição normal nos adultos.

11.12 Hipotireoidismo e hipertireoidismo

Qualquer condição caracterizada por concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos cronicamente abaixo do normal é conhecida como ***hipotireoidismo***. A maioria dos casos de hipotireoidismo – cerca de 95% – consiste em defeitos primários, que resultam de lesão ou da perda de tecido funcional da tireoide ou do consumo inadequado de iodo.

Na deficiência de iodo, a síntese de hormônio tireoidiano encontra-se comprometida, levando a uma diminuição dos níveis plasmáticos desse hormônio. Isso, por sua vez, libera a inibição do hipotálamo e da adeno-hipófise por retroalimentação negativa, com consequente elevação da concentração de TRH na circulação portal que drena para a adeno-hipófise. A concentração plasmática de TSH aumenta, graças ao aumento do TRH e à perda do efeito de retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano sobre a adeno-hipófise. A consequente estimulação excessiva da glândula tireoide pode produzir bócio, o qual pode alcançar um tamanho impressionante se não for tratado (**Figura 11.23**). Essa forma de hipotireoidismo é reversível se for acrescentado iodo à dieta. Nos EUA, essa forma é rara, em virtude do uso disseminado de sal iodado, em que uma pequena fração de moléculas de NaCl é substituída por NaI.



Figura 11.23 Bócio em estágio avançado.

Nos EUA, a causa mais comum de hipotireoidismo consiste em uma perturbação autoimune da função normal da glândula tireoide, uma condição conhecida como ***tireoidite autoimune***. Uma forma de tireoidite autoimune resulta da ***doença de Hashimoto***, em que as células do sistema imune atacam o tecido da tireoide. À semelhança de muitas outras doenças autoimunes, a doença de Hashimoto é mais comum em mulheres e pode progredir lentamente com a idade. À medida que os níveis de hormônio tireoidiano começam a diminuir em consequência da redução da função da tireoide graças à presença de inflamação, as concentrações de TSH aumentam, em virtude da diminuição da retroalimentação negativa. A estimulação excessiva da glândula tireoide resulta em hipertrofia celular, e pode haver desenvolvimento de bócio. O tratamento habitual para a tireoidite autoimune consiste em reposição diária com comprimidos contendo T_4. Isso leva a uma redução da concentração de TSH para valores normais, graças à retroalimentação negativa. Outra causa de hipotireoidismo pode ocorrer quando a liberação de TSH pela adeno-hipófise é inadequada por longos períodos. Esse processo é denominado hipotireoidismo secundário e pode levar à atrofia da glândula tireoide, em virtude da perda prolongada dos efeitos tróficos do TSH.

As manifestações do hipotireoidismo em adultos podem ser leves ou graves, dependendo do grau de deficiência hormonal. Incluem aumento da sensibilidade ao frio (***intolerância ao frio***) e tendência a ganhar peso. Ambos os sintomas estão relacionados à diminuição das ações calorigênicas normalmente produzidas pelo hormônio tireoidiano. Muitos dos outros sintomas parecem ser difusos e inespecíficos, como fadiga e alterações no tom da pele, cabelos, apetite, função gastrintestinal e função neurológica (p. ex., depressão). A base desse último efeito nos seres humanos é incerta; todavia, com base em pesquisas realizadas com animais de laboratório, ficou claro que o hormônio tireoidiano possui efeitos disseminados sobre o cérebro do mamífero adulto.

No hipotireoidismo grave sem tratamento, ocorre acúmulo de determinados polímeros hidrofílicos, denominados glicosaminoglicanos, no espaço intersticial em regiões dispersas do corpo. Em condições normais, o hormônio tireoidiano atua suprimindo a hiperexpressão desses compostos extracelulares, os quais são secretados por células do tecido conjuntivo. Por conseguinte, quando o nível de T_3 está muito baixo, essas moléculas hidrofílicas acumulam-se, e a água tende a ser retida com elas. Essa combinação provoca uma inchação característica do rosto e de outras regiões, conhecida como ***mixedema***.

Como no caso do hipotireoidismo, existe uma variedade de maneiras pelas quais pode ocorrer desenvolvimento de ***hipertireoidismo*** ou ***tireotoxicose***. Entre elas, destacam-se os tumores secretores de hormônio da glândula tireoide (raros); entretanto, a forma mais comum de hipertireoidismo consiste em uma doença autoimune denominada ***doença de Graves***. Essa doença caracteriza-se pela produção de anticorpos que se ligam aos receptores de TSH nas células da glândula tireoide e os ativam, resultando em estimulação excessiva e crônica do crescimento e da atividade da glândula tireoide (ver Capítulo 19 para um estudo de caso relacionado com essa doença).

Os sinais e sintomas de tireotoxicose podem ser previstos, em parte, pela discussão precedente sobre o hipotireoidismo. Assim, os pacientes hipertireóideos tendem a apresentar ***intolerância ao calor***, perda de peso e aumento do apetite e, com frequência, exibem sinais de aumento da atividade do sistema nervoso simpático (ansiedade, tremores, nervosismo, aumento da frequência cardíaca).

O hipertireoidismo pode ser muito grave, particularmente em virtude de seus efeitos sobre o sistema cardiovascular (em grande parte secundários às suas ações permissivas sobre as catecolaminas). Pode ser tratado com fármacos que inibem a síntese de hormônio tireoidiano, pela retirada cirúrgica da glândula tireoide ou pela destruição de parte da glândula tireoide com o uso de iodo radioativo. Nesse último caso, o iodo radioativo é ingerido. Como a glândula tireoide constitui a principal região de captação de iodo no corpo, a maior parte do iodo radioativo aparece dentro da glândula, onde a radiação de alta energia destrói, em parte, o tecido.

SEÇÃO C | RESUMO

Síntese do hormônio da tireoide

I. A T_3 e a T_4 são sintetizadas por iodações sequenciais da tireoglobulina no lúmen do folículo da tireoide ou coloide. As tirosinas iodadas na tireoglobulina são acopladas para produzir T_3 ou T_4. Enquanto a T_4 é o principal produto secretor da glândula tireoide, a T_3 (produzida a partir da T_4 no tecido-alvo) é o hormônio ativo.
II. A enzima responsável pela síntese de T_3 e de T_4 é a tireoide peroxidase.

Controle da função da tireoide

I. Todas as etapas envolvidas na síntese de T_3 e de T_4 são estimuladas pelo TSH. O TSH também estimula a captação de iodeto, que é sequestrado no folículo.
II. O TSH produz crescimento (hipertrofia) do tecido tireóideo. A exposição excessiva da glândula tireoide ao TSH pode causar bócio.

Ações do hormônio tireoidiano

I. A T_3 aumenta a taxa metabólica e, portanto, promove o consumo de calorias (efeito calorigênico). Isso resulta em produção de calor.
II. As ações do sistema nervoso simpático são potencializadas pela T_3. Isso é denominado ação permissiva da T_3.
III. O hormônio tireoidiano é essencial para o crescimento e o desenvolvimento normais – particularmente do sistema nervoso – durante a vida fetal e a infância.

Hipotireoidismo e hipertireoidismo

I. O hipotireoidismo resulta mais comumente do ataque autoimune à glândula tireoide. Caracteriza-se por ganho de peso, fadiga, intolerância ao frio e alterações no tom da pele e na cognição. Pode resultar também no desenvolvimento de bócio.
II. O hipertireoidismo também resulta tipicamente de um distúrbio autoimune. Caracteriza-se por perda de peso, intolerância ao calor, irritabilidade e ansiedade e, com frequência, bócio.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva as etapas que levam à produção de T_3 e de T_4, começando com o transporte de iodeto para dentro da célula epitelial do folículo tireóideo.
2. Quais são as principais ações do TSH sobre a função da tireoide e o crescimento?
3. Qual é o principal mecanismo pelo qual a via TRH–TSH–hormônio tireoidiano é regulada?
4. Explique por que os sintomas de hipertireoidismo podem ser confundidos com um distúrbio do sistema nervoso autônomo.

SEÇÃO C | TERMOS-CHAVE

11.9 Síntese do hormônio da tireoide

Coloide
Di-iodotirosina (DIT)
Folículos
Monoiodotirosina (MIT)
Pendrina
Sequestro do iodeto
Tireoglobulina
Tireoide peroxidase
Tiroxina (T_4)
Tri-iodotironina (T_3)

11.10 Controle da função da tireoide

Hipertrofia

SEÇÃO C | TERMOS CLÍNICOS

11.10 Controle da função da tireoide

Bócio

11.11 Ações do hormônio tireoidiano

Hipotireoidismo congênito

Doença de Graves
Doença de Hashimoto
Hipertireoidismo
Hipotireoidismo
Intolerância ao calor
Intolerância ao frio
Mixedema
Tireoidite autoimune
Tireotoxicose

Seção D ■ Resposta ao Estresse

Grande parte deste livro trata da resposta do corpo ao **estresse** em seu significado mais amplo, como uma ameaça real ou percebida à homeostasia. Por conseguinte, qualquer mudança em temperatura externa, aporte de água ou outros fatores homeostáticos desencadeia respostas destinadas a reduzir ao máximo uma alteração significativa em alguma variável fisiológica. Esta seção descreve a resposta endócrina básica ao estresse. Essas ameaças à homeostasia compreendem um grande número de situações, incluindo traumatismo físico, exposição prolongada ao frio, exercício intenso prolongado, infecção, choque, diminuição do suprimento de oxigênio, privação de sono, dor e estresses emocionais.

Pode parecer óbvio que a resposta fisiológica à exposição ao frio deva ser muito diferente daquela à infecção ou a estresses emocionais, como medo; todavia, em um aspecto, a resposta a todas essas situações é a mesma: invariavelmente, ocorre aumento na secreção do hormônio glicocorticoide, cortisol, pelo córtex suprarrenal. A atividade do sistema nervoso simpático, incluindo a liberação do hormônio epinefrina pela medula suprarrenal, também aumenta em resposta a muitos tipos de estresse.

O aumento na secreção de cortisol durante o estresse é mediado pelo sistema hipotálamo–adeno-hipófise descrito anteriormente. Conforme ilustrado na **Figura 11.24**, o impulso neural para o hipotálamo a partir de partes do sistema nervoso que respondem a determinado estresse induz a secreção de CRH. Esse hormônio é transportado pelos vasos do sistema porta hipotálamo-hipofisário até a adeno-hipófise, onde estimula a secreção de ACTH. Por sua vez, o ACTH circula pelo sangue, alcança o córtex suprarrenal e estimula a liberação de cortisol.

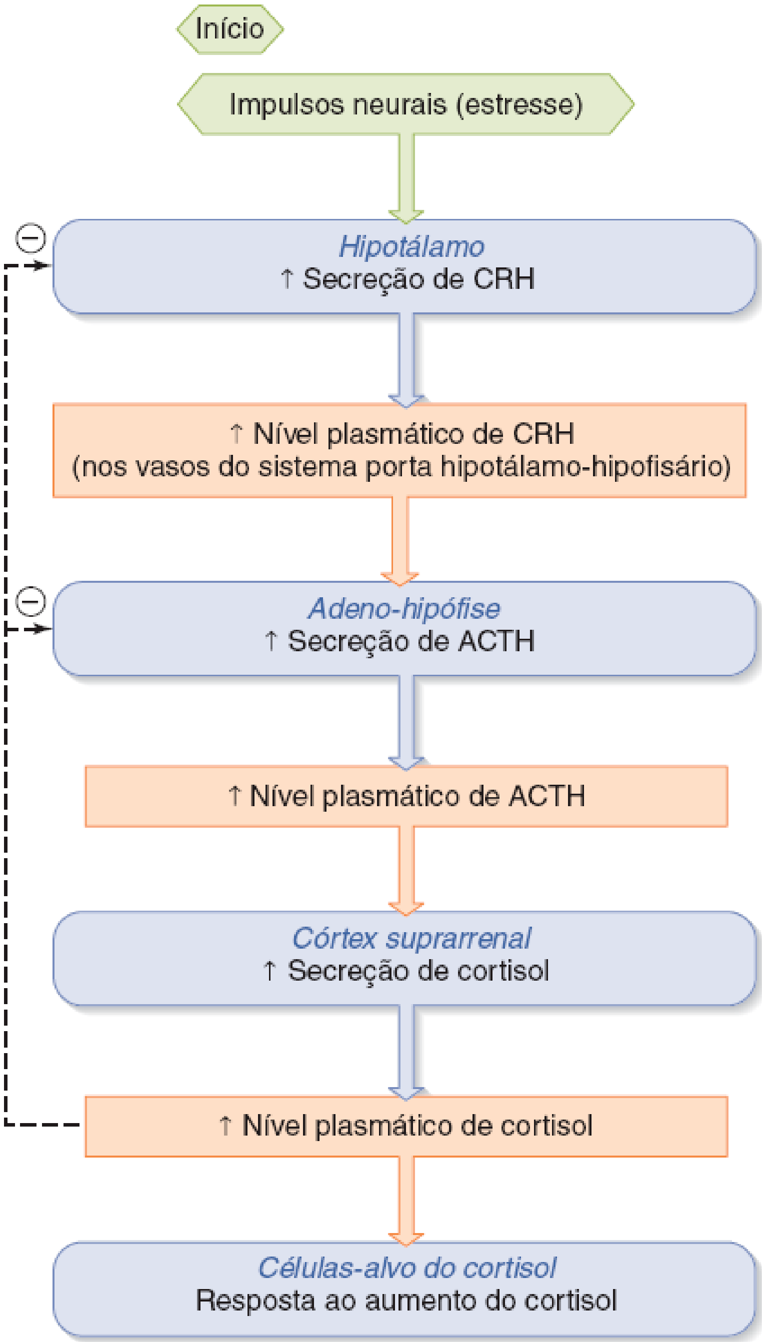


Figura 11.24 Via do CRH–ACTH–cortisol. Os impulsos neurais incluem aqueles relacionados com estímulos estressantes e estímulos não estressantes, como ritmos circadianos. O cortisol exerce um controle por retroalimentação negativa (símbolos ⊖) sobre o sistema ao atuar sobre (1) o hipotálamo para inibir a síntese e a secreção de CRH e (2) a adeno-hipófise para inibir a produção de ACTH.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que alterações hormonais nessa via seriam esperadas se um paciente desenvolvesse um tumor benigno do córtex suprarrenal esquerdo que secretasse quantidades extremamente grandes de cortisol, na ausência de estimulação externa? O que poderia ocorrer com a glândula suprarrenal direita?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A secreção de ACTH e, portanto, de cortisol também é estimulada, em menor grau, pela vasopressina, que habitualmente aumenta em resposta ao estresse e que pode alcançar a adeno-hipófise a partir da circulação geral ou pelos vasos porta curtos mostrados na Figura 11.13. Algumas das citocinas (secretadas por células que compreendem o sistema imune, Capítulo 18) também estimulam a secreção de ACTH tanto diretamente quanto pela estimulação da secreção de CRH. Essas citocinas fornecem um meio de desencadear uma resposta endócrina ao estresse quando o sistema imune é estimulado, como, por exemplo, na presença de infecção sistêmica. O possível significado dessa relação para a função imune é descrito adiante, bem como de modo mais detalhado no Capítulo 18.

11.13 Funções fisiológicas do cortisol

Embora os efeitos do cortisol sejam mais bem-ilustrados durante a resposta ao estresse, esse hormônio é sempre produzido pelo córtex suprarrenal e exerce muitas ações importantes, mesmo em situações sem estresse. Por exemplo, o cortisol possui ações permissivas sobre a responsividade a epinefrina e norepinefrina das células musculares lisas que circundam o lúmen dos vasos sanguíneos, como as arteríolas. Em parte por isso, o cortisol ajuda a manter a pressão arterial normal; quando a secreção de cortisol está acentuadamente diminuída, pode ocorrer pressão arterial baixa. De modo semelhante, o cortisol é necessário para manter as concentrações celulares de determinadas enzimas envolvidas na homeostasia metabólica. Essas enzimas estão expressas principalmente no fígado e atuam para aumentar a produção hepática de glicose entre as refeições, impedindo, assim, uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de glicose abaixo dos valores normais.

O cortisol exerce duas ações sistêmicas importantes, que consistem em suas funções anti-inflamatórias e anti-imunes. Os mecanismos pelos quais o cortisol inibe a função do sistema imune são numerosos e complexos. O cortisol inibe a produção de leucotrienos e de prostaglandinas, ambos envolvidos na inflamação. O cortisol também estabiliza as membranas lisossômicas nas células lesionadas, impedindo a liberação de seu conteúdo proteolítico. Além disso, o cortisol diminui a permeabilidade capilar em áreas lesionadas (diminuindo, assim, o extravasamento de líquido para o interstício) e suprime o crescimento e a função de determinadas células imunes fundamentais, como os linfócitos. Por conseguinte, o cortisol pode atuar como “freio” sobre o sistema imune, que poderia reagir excessivamente a infecções menores na ausência de cortisol.

Durante a vida fetal e neonatal, o cortisol também é um importante hormônio envolvido no desenvolvimento. Foi implicado na diferenciação apropriada de numerosos tecidos e glândulas, incluindo várias partes do encéfalo, medula suprarrenal, intestino e pulmões. Nesse último caso, o cortisol é muito importante na produção do surfactante, uma substância que diminui a tensão superficial dos pulmões, facilitando, assim, a insuflação dos pulmões (ver Capítulo 13).

Por conseguinte, embora seja comum definir as ações do cortisol no contexto da resposta ao estresse, convém lembrar que a manutenção da homeostasia na ausência de estresse externo também constitui uma função fundamental do cortisol.

11.14 Funções do cortisol no estresse

O **Quadro 11.3** fornece um resumo dos principais efeitos da concentração plasmática aumentada de cortisol durante o estresse. Os efeitos sobre o metabolismo orgânico consistem em mobilizar as fontes de energia para aumentar os níveis plasmáticos de aminoácidos, glicose, glicerol e ácidos graxos livres. Esses efeitos são idealmente apropriados para enfrentar uma situação estressante. Em primeiro lugar, um animal que se depara com uma ameaça potencial frequentemente é forçado a deixar de se alimentar, tornando essas alterações metabólicas adaptativas para enfrentar o estresse durante o jejum. Em segundo lugar, os aminoácidos liberados pelo catabolismo das proteínas corporais não apenas fornecem uma fonte potencial de glicose, por meio da gliconeogênese hepática, como também constituem uma fonte potencial de aminoácidos para o reparo tecidual, caso ocorra alguma lesão.

Quadro 11.3	Efeitos do aumento da concentração plasmática de cortisol durante o estresse.
I.	Efeitos sobre o metabolismo orgânico
	A. Estimulação do catabolismo proteico nos ossos, na linfa, no músculo e em outras partes
	B. Estimulação da captação hepática de aminoácidos e sua conversão em glicose (gliconeogênese)
	C. Manutenção das concentrações plasmáticas de glicose
	D. Estimulação do catabolismo dos triglicerídios no tecido adiposo, com liberação de glicerol e ácidos graxos no sangue
II.	Aumento da reatividade vascular (aumento da capacidade de manter a vasoconstrição em resposta a norepinefrina e outros estímulos)
III.	Efeitos protetores não identificados contra as influências lesivas do estresse
IV.	Inibição da inflamação e das respostas imunes específicas
V.	Inibição das funções não essenciais (p. ex., reprodução e crescimento)

Algumas das implicações clinicamente importantes desses efeitos induzidos pelo colesterol sobre o metabolismo orgânico são as seguintes: (1) qualquer paciente que esteja enfermo ou que seja submetido a uma cirurgia cataboliza quantidades consideráveis de proteína corporal; (2) um indivíduo com diabetes melito que apresenta uma infecção necessita de mais insulina do que o habitual; e (3) uma criança submetida a qualquer tipo de estresse intenso pode exibir uma redução na taxa de crescimento.

O cortisol possui efeitos importantes durante o estresse, além daqueles exercidos sobre o metabolismo orgânico. Por exemplo, aumenta a capacidade de contração do músculo liso vascular em resposta à norepinefrina, melhorando, assim, o desempenho cardiovascular.

Conforme assinalado no item III do Quadro 11.3, ainda não conhecemos as outras razões pelas quais o aumento do cortisol é tão importante para a resposta ideal do organismo ao estresse. O que está bem-definido é o fato de que um indivíduo submetido a

estresse intenso pode morrer, habitualmente por insuficiência circulatória, se a concentração plasmática de cortisol estiver anormalmente baixa; a ausência completa de cortisol é sempre fatal.

O efeito IV no Quadro 11.3 reflete o fato de que a administração de grandes quantidades de cortisol ou de seus análogos sintéticos reduz profundamente a resposta inflamatória à lesão ou à infecção. Em virtude desse efeito, os análogos sintéticos do cortisol mostram-se úteis no tratamento da alergia, da artrite (inflamação das articulações), de outras doenças inflamatórias e da rejeição de enxerto (todas as quais são discutidas de modo detalhado no Capítulo 18). Esses efeitos anti-inflamatórios e anti-imunes foram classificados como efeitos farmacológicos do cortisol, pois se pressupõe que eles somente possam ser produzidos por doses grandes de glicocorticoides administrados. Atualmente, está claro que tais efeitos também ocorrem, ainda que em menor grau, nas concentrações plasmáticas alcançadas durante o estresse. Por conseguinte, o aumento dos níveis plasmáticos de cortisol, que é observado tipicamente na infecção ou no traumatismo, exerce um efeito atenuador sobre as respostas imunes do corpo, protegendo-o contra um possível dano da inflamação excessiva. Esse efeito explica a importância do fato, mencionado anteriormente, de que determinadas citocinas (secreções das células imunes) estimulam a secreção de ACTH e, portanto, de cortisol. Essa estimulação faz parte de um sistema de retroalimentação negativa, em que os níveis elevados de cortisol inibem parcialmente os processos inflamatórios dos quais participam as citocinas. Além disso, o cortisol normalmente atenua a febre causada por uma infecção.

Enquanto a resposta aguda do cortisol ao estresse é adaptativa, ficou agora bem-estabelecido que o estresse crônico, incluindo o estresse emocional, pode ter efeitos deletérios no corpo. Em alguns estudos, foi demonstrado que o estresse crônico resulta em elevações sustentadas na secreção de cortisol. Nesse caso, as concentrações anormalmente elevadas de cortisol podem diminuir o suficiente a atividade do sistema imune para reduzir a resistência do organismo à infecção. O cortisol pode também agravar os sintomas do diabetes melito, em virtude de seus efeitos sobre os níveis de glicemia e, possivelmente, pode causar um aumento na taxa de mortalidade de determinados neurônios no cérebro. Por fim, o estresse crônico pode estar associado a uma diminuição da fertilidade reprodutiva, puberdade tardia e supressão do crescimento durante a infância e a adolescência. Alguns desses efeitos, mas nem todos, estão ligados às ações catabólicas dos glicocorticoides.

Em resumo, o estresse é uma situação amplamente definida, na qual existe uma ameaça real ou potencial à homeostasia. Nesse cenário, é importante manter a pressão arterial, fornecer fontes adicionais de energia ao sangue e reduzir temporariamente as funções não essenciais. O cortisol é o hormônio mais importante que executa essas atividades. O cortisol intensifica a reatividade vascular, cataboliza as proteínas e os lipídios para fornecer energia e inibe o crescimento e a reprodução. O preço pago pelo corpo durante o estresse é que o cortisol é acentuadamente catabólico. Por conseguinte, as células do sistema imune, os ossos, os músculos, a pele e numerosos outros tecidos sofrem catabolismo para fornecer substratos necessários para a gliconeogênese. A curto prazo, isso não tem nenhuma consequência grave. Entretanto, o estresse crônico pode levar a graves diminuições na densidade óssea, função imune e fertilidade reprodutiva.

11.15 Insuficiência suprarrenal e síndrome de Cushing

O cortisol é um dos vários hormônios essenciais à vida. A ausência de cortisol leva à incapacidade do corpo de manter a homeostasia, particularmente quando o indivíduo se defronta com um estresse, como infecção, que é habitualmente fatal dentro de poucos dias sem cortisol. A ***insuficiência suprarrenal*** é o termo geral utilizado para referir-se a qualquer situação em que as concentrações plasmáticas de cortisol estão cronicamente abaixo do normal. Os pacientes com insuficiência suprarrenal apresentam um conjunto difuso de sintomas, dependendo da gravidade e da etiologia da doença. Nos casos típicos, esses pacientes queixam-se de fraqueza, fadiga e perda de apetite e de peso. O exame pode revelar hipotensão (em parte, graças à necessidade do cortisol para permitir toda a extensão das ações cardiovasculares da epinefrina) e baixos níveis de glicemia, particularmente após o jejum (em virtude da perda das ações metabólicas normais do cortisol).

A insuficiência suprarrenal tem várias causas. A ***insuficiência suprarrenal primária*** é causada por uma perda da função adrenocortical, como a que pode ocorrer raramente, por exemplo, quando doenças infecciosas, como a ***tuberculose***, infiltram as glândulas suprarrenais e as destroem. As suprarrenais também podem ser (raramente) destruídas por tumores invasivos. Entretanto, com mais frequência, a síndrome se deve a um ataque autoimune, em que o sistema imune reconhece incorretamente algum componente das próprias células suprarrenais como “estranho”. A reação imune resultante provoca inflamação e, por fim, destruição de muitas das células das glândulas suprarrenais. Como consequência, todas as zonas do córtex suprarrenal são afetadas. Por conseguinte, não apenas os níveis de cortisol, mas também os de aldosterona, estão diminuídos abaixo dos valores normais na insuficiência suprarrenal primária. Essa diminuição na concentração de aldosterona cria o problema adicional de desequilíbrio do Na^+, do K^+ e da água no sangue, visto que a aldosterona é um regulador essencial dessas variáveis. A perda de sal e do balanço hídrico pode levar à ***hipotensão*** (pressão arterial baixa). A insuficiência suprarrenal primária devida a qualquer uma dessas causas é também conhecida como ***doença de Addison***, em homenagem ao médico do século XIX que primeiro descreveu a síndrome.

O diagnóstico de insuficiência suprarrenal primária é estabelecido pela determinação da concentração plasmática de cortisol. Na insuficiência suprarrenal primária, os níveis de cortisol estão bem abaixo dos valores normais, enquanto a concentração de ACTH está acentuadamente elevada, graças à perda das ações de retroalimentação negativa do cortisol. O tratamento dessa

doença exige a administração oral diária de glicocorticoides e mineralocorticoides. Além disso, o paciente precisa monitorar rigorosamente a sua dieta, de modo a garantir um consumo adequado de carboidratos e um aporte controlado de K^+ e Na^+.

A insuficiência suprarrenal também pode ser causada pela secreção inadequada de ACTH, constituindo a ***insuficiência suprarrenal secundária***, que pode surgir em consequência de doença hipofisária. Com frequência, os sintomas são menos dramáticos que os da insuficiência suprarrenal primária, visto que a secreção de aldosterona, que não depende do ACTH, é mantida por outros mecanismos (discutidos de modo pormenorizado no Capítulo 14, Seção 14.8).

A insuficiência suprarrenal pode comportar risco à vida se não for tratada de modo agressivo. O outro lado desse distúrbio – o excesso de glicocorticoides – em geral não é tão perigoso imediatamente, mas também pode ser muito grave. Na ***síndrome de Cushing***, até mesmo o indivíduo não estressado apresenta um excesso de cortisol no sangue. A causa pode ser um defeito primário (p. ex., tumor secretor de cortisol suprarrenal) ou pode ser secundária (habitualmente graças a um tumor secretor de ACTH da adeno-hipófise). Nesse último caso, a condição é conhecida como ***doença de Cushing***, responsável pela maioria dos casos de síndrome de Cushing. Os níveis sanguíneos elevados de cortisol, particularmente à noite, quando o cortisol em geral está baixo, promovem um catabolismo descontrolado dos ossos, dos músculos, da pele e de outros órgãos. Em consequência, a resistência do osso diminui e pode até mesmo levar ao desenvolvimento de ***osteoporose*** (perda da massa óssea), os músculos enfraquecem, e a pele torna-se fina e sofre facilmente equimoses. O aumento do catabolismo pode produzir uma quantidade tão grande de precursores para a gliconeogênese hepática que o nível de glicemia aumenta para valores observados no diabetes melito. Por conseguinte, o indivíduo com síndrome de Cushing pode exibir alguns dos mesmos sintomas de um paciente com diabetes melito. Igualmente problemática é a possibilidade de ***imunossupressão***, que pode ser produzida pelas ações anti-imunes do cortisol. Com frequência, a síndrome de Cushing está associada a uma perda da massa de gordura dos membros, com redistribuição da gordura no tronco, na face e na região posterior do pescoço. Em associação com o aumento do apetite, frequentemente desencadeado pelas altas concentrações de cortisol, isso resulta em obesidade (particularmente abdominal) e na aparência facial característica de muitos pacientes (**Figura 11.25**). Outro problema associado à síndrome de Cushing é a possibilidade de desenvolvimento de ***hipertensão*** (pressão arterial elevada). Isso não se deve a um aumento na produção de aldosterona, mas aos efeitos farmacológicos do cortisol, visto que, em altas concentrações, o cortisol exerce ações semelhantes às da aldosterona sobre os rins, resultando em retenção de sal e de água, o que contribui para a hipertensão.



Figura 11.25 Paciente com síndrome de Cushing florida. *À esquerda*: Observe a "face de lua cheia" e pletora facial (fluxo sanguíneo elevado, resultando em vermelhidão). *À direita*: Observe o abdome pendente (graças ao aumento da gordura visceral), as estrias (marcas de estiramento) da pele e o estiramento da pele em virtude do aumento da cintura.

O tratamento da síndrome de Cushing depende de sua etiologia. Por exemplo, na doença de Cushing, a retirada cirúrgica do tumor hipofisário, se possível, constitui a melhor alternativa.

É importante ressaltar o fato de que os glicocorticoides são, com frequência, usados terapeuticamente para tratar a inflamação, a doença pulmonar e outros distúrbios. Se os glicocorticoides forem administrados em doses altas o suficiente por longos períodos, o efeito colateral desse tratamento pode consistir no desenvolvimento da síndrome de Cushing.

11.16 Outros hormônios liberados durante o estresse

Outros hormônios que habitualmente são liberados durante muitos tipos de estresse incluem a aldosterona, a vasopressina, o hormônio do crescimento, o glucagon e a betaendorfina (que é coliberada da adeno-hipófise com o ACTH). Em geral, a secreção de insulina diminui. A vasopressina e a aldosterona atuam para reter água e Na^+ dentro do corpo, constituindo uma importante resposta em situações de perdas potenciais por desidratação, hemorragia ou sudorese. Os efeitos globais das alterações no hormônio do crescimento, no glucagon e na insulina, à semelhança daqueles do cortisol e da epinefrina, consistem em mobilizar as reservas de energia e em aumentar os níveis plasmáticos de glicose. O papel da betaendorfina no estresse, se houver, pode estar relacionado com seus efeitos analgésicos.

Quadro 11.4	Ações do sistema nervoso simpático, incluindo a epinefrina secretada pela medula suprarrenal, durante o estresse.
Aumento da glicogenólise hepática e muscular (que fornece uma rápida fonte de glicose)	
Aumento da degradação dos triglicerídios do tecido adiposo (que fornece um suprimento de glicerol para a gliconeogênese e de ácidos graxos para a oxidação)	
Aumento da função cardíaca (p. ex., aumento da frequência cardíaca)	
Desvio de sangue das vísceras para os músculos esqueléticos por meio de vasoconstrição nos leitos das vísceras e vasodilatação nos músculos esqueléticos	
Aumento da ventilação pulmonar ao estimular os centros respiratórios do encéfalo e ao dilatar as vias respiratórias	

Além disso, o sistema nervoso simpático desempenha uma função essencial na resposta ao estresse. A ativação do sistema nervoso simpático durante o estresse é frequentemente denominada resposta de luta ou fuga, conforme descrito no Capítulo 6. Uma lista dos principais efeitos do aumento da atividade simpática, incluindo a secreção de epinefrina na medula suprarrenal, constitui quase um guia sobre como tratar emergências nas quais a atividade física pode ser necessária e pode ocorrer lesão corporal (**Quadro 11.4**).

Essa descrição de hormônios cujas taxas de secreção são alteradas pelo estresse não é de modo algum completa. É provável que a secreção de quase todos os hormônios conhecidos possa ser influenciada pelo estresse. Por exemplo, ocorre aumento dos níveis de prolactina, embora a importância adaptativa dessa alteração não esteja bem-esclarecida. Por outro lado, observa-se uma diminuição das gonadotropinas hipofisárias e dos esteroides sexuais. Conforme assinalado anteriormente, a reprodução não constitui uma função essencial durante uma crise.

A resposta ao estresse é um exemplo clássico do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras. Os órgãos-alvo desse extenso número de hormônios precisam responder de maneira coordenada para manter a homeostasia.

SEÇÃO D | RESUMO

Funções fisiológicas do cortisol

I. O cortisol é liberado pelo córtex suprarrenal em resposta à estimulação do ACTH. Por sua vez, o ACTH é estimulado pela liberação do hormônio liberador da corticotropina (CRH) do hipotálamo.

II. As funções fisiológicas do cortisol consistem em manter a responsividade das células-alvo à epinefrina e à norepinefrina, em proporcionar uma "vigilância" do sistema imune, em participar na homeostasia da energia e em promover a diferenciação normal dos tecidos durante a vida fetal.

Funções do cortisol no estresse

I. O estímulo que ativa a via do CRH—ACTH—cortisol é o estresse, que abrange uma ampla variedade de impulsos sensoriais e físicos que rompem ou potencialmente perturbam a homeostasia.

II. Em resposta ao estresse, as funções fisiológicas habituais do cortisol são intensificadas à medida que os níveis plasmáticos de cortisol aumentam. Em consequência, ocorre aumento na gliconeogênese, na hipólise e na inibição das ações da insulina. Isso resulta em concentrações sanguíneas elevadas de fontes energéticas (glicose, ácidos graxos) necessárias para enfrentar situações estressantes.

III. As concentrações elevadas de cortisol também inibem processos "não essenciais", como a reprodução, durante situações estressantes, bem como a função imune.

Insuficiência suprarrenal e síndrome de Cushing

I. A insuficiência suprarrenal pode resultar da destruição das glândulas suprarrenais (insuficiência suprarrenal primária ou doença de Addison) ou da hipossecreção de ACHT (insuficiência suprarrenal secundária).

II. A insuficiência suprarrenal está associada a uma diminuição na capacidade de manter a pressão arterial e o nível de glicemia. Pode ser fatal se não for tratada.

III. A síndrome de Cushing resulta da elevação crônica das concentrações plasmáticas de cortisol. Quando a causa do aumento do cortisol é secundária a um tumor hipofisário secretor de ACTH, a condição é conhecida como doença de Cushing.

IV. A síndrome de Cushing está associada a hipertensão, nível elevado de glicemia, redistribuição da gordura corporal, obesidade e fraqueza muscular e óssea. Se não for tratada, ela também pode levar à imunossupressão.

Outros hormônios liberados durante o estresse

I. Além do CRH, do ACTH e do cortisol, vários outros hormônios são liberados durante o estresse. A betaendorfina é coliberada com o ACTH e pode atuar na redução da dor. A vasopressina estimula a secreção de ACTH e também atua sobre os rins, aumentando a retenção de água. Outros hormônios cujos níveis sanguíneos são aumentados pelo estresse incluem a aldosterona, o hormônio do crescimento e o glucagon. Por outro lado, a secreção de insulina diminui durante o estresse.

II. A epinefrina é secretada pela medula suprarrenal em resposta à estimulação do sistema nervoso simpático. A norepinefrina das terminações neuronais simpáticas, combinada com a epinefrina circulante, prepara o corpo de diversas maneiras para o estresse.

Essas incluem aumento da frequência cardíaca e da força de bombeamento do coração, aumento da ventilação, desvio aumentado de sangue para o músculo esquelético e aumento da geração de fontes energéticas que são liberadas no sangue.

SEÇÃO D | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Faça um diagrama da via do CRH–ACTH–cortisol.
2. Cite as funções fisiológicas do cortisol.
3. Defina *estresse* e liste as funções do cortisol durante o estresse.
4. Relacione os principais efeitos da ativação do sistema nervoso simpático durante o estresse.
5. Compare os sintomas da insuficiência suprarrenal com os da síndrome de Cushing.

SEÇÃO D | TERMOS-CHAVE

Estresse

SEÇÃO D | TERMOS CLÍNICOS

11.15 Insuficiência suprarrenal e síndrome de Cushing

Dença de Addison
Doença de Cushing
Hipertensão
Hipotensão
Imunossupressão
Insuficiência suprarrenal
Insuficiência suprarrenal primária
Insuficiência suprarrenal secundária
Osteoporose
Síndrome de Cushing
Tuberculose

Seção E ■ Controle Endócrino do Crescimento

Uma das principais funções do sistema endócrino consiste em controlar o crescimento. Pelo menos doze hormônios desempenham, direta ou indiretamente, funções importantes na estimulação ou inibição do crescimento. Esse complexo processo também é influenciado pela genética e por uma variedade de fatores ambientais, incluindo nutrição, e fornece uma ilustração do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição. O processo do crescimento envolve a divisão celular e a síntese efetiva de proteínas em todo o corpo; entretanto, a altura de um indivíduo é determinada especificamente pelo crescimento do osso, em particular da coluna vertebral e das pernas. Em primeiro lugar, forneceremos uma visão geral do osso e do processo de crescimento antes de descrever as funções dos hormônios na determinação das velocidades de crescimento.

11.17 Crescimento do osso

O osso é um tecido vivo e metabolicamente ativo, que consiste em uma matriz de proteína (colágeno) sobre a qual se depositam sais de cálcio, particularmente fosfatos de cálcio. Um osso longo em crescimento é dividido, para fins descritivos, em extremidades ou **epífises** e em sua parte restante, a **diáfise**. A parte de cada epífise em contato com a diáfise é uma lâmina de cartilagem em proliferação ativa (tecido conjuntivo composto de colágeno e de outras proteínas fibrosas), denominada **lâmina epifisial de crescimento** (**Figura 11.26**). Os **osteoblastos**, as células formadoras de osso localizadas na borda da diáfise da lâmina epifisial de crecimento, convertem o tecido cartilaginoso nessa borda em osso, enquanto células denominadas **condrócitos** depositam simultaneamente nova cartilagem no interior da lâmina. Dessa maneira, a lâmina epifisial de crescimento alarga-se e é gradualmente afastada do centro da diáfise do osso à medida que a diáfise se alonga.

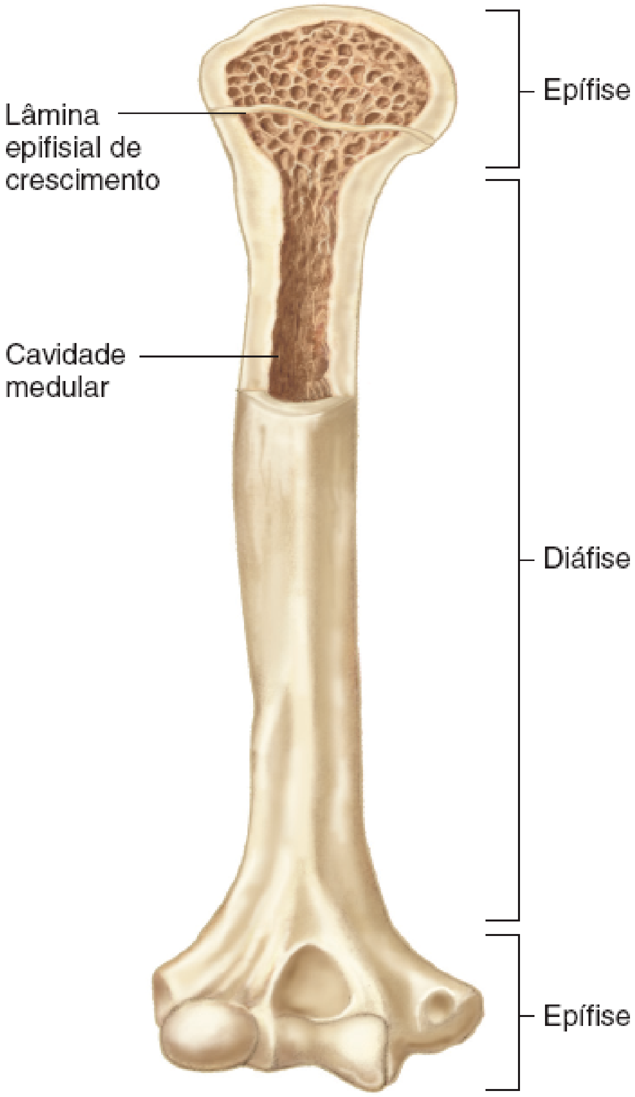


Figura 11.26 Anatomia de um osso longo durante o crescimento.

O crescimento linear da diáfise pode prosseguir enquanto existir a lâmina epifisial de crescimento; entretanto, cessa quando as próprias lâminas de crescimento são convertidas em osso, em consequência de outras influências hormonais por ocasião do final da puberdade. Esse processo é conhecido como **fechamento epifisial** e ocorre em diferentes momentos em diferentes ossos. Por conseguinte, a **idade óssea** de um indivíduo pode ser determinada pela radiografia dos ossos e a determinação daqueles que sofreram fechamento epifisial.

Conforme ilustrado na **Figura 11.27** as crianças passam por dois períodos de rápido aumento na altura: o primeiro durante os primeiros 2 anos de vida e o segundo durante a puberdade. Observe que o aumento na altura não está necessariamente correlacionado com a taxa de crescimento de órgãos específicos.

O estirão de crescimento puberal dura vários anos em ambos os sexos, porém o crescimento durante esse período é maior nos meninos. Além disso, os meninos crescem mais antes da puberdade, visto que eles entram na puberdade cerca de 2 anos depois das meninas. Esses fatores explicam as diferenças na altura média entre homens e mulheres.

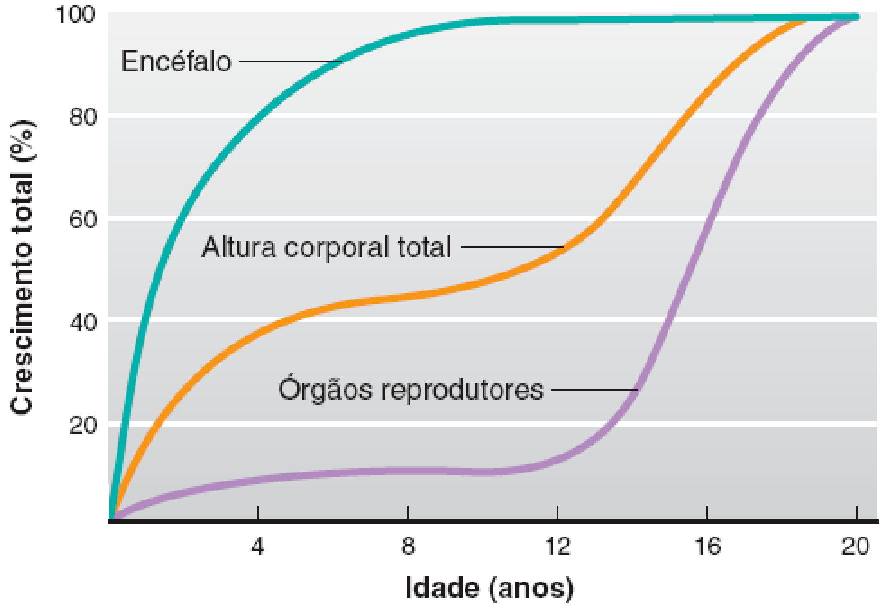


Figura 11.27 Crescimento relativo do encéfalo, altura corporal total (uma medida do crescimento dos ossos longos e das vértebras) e dos órgãos reprodutores. Observe que o crescimento do encéfalo é quase completo aos 5 anos de idade, enquanto a altura máxima (alongamento máximo dos ossos) e o tamanho dos órgãos reprodutores são alcançados somente no final da adolescência.

11.18 Fatores ambientais que influenciam o crescimento

Uma nutrição adequada e uma boa saúde constituem os principais fatores ambientais que influenciam o crescimento. A falta de quantidades suficientes de proteínas, ácidos graxos, vitaminas ou minerais interferem no crescimento.

Os efeitos da desnutrição sobre a inibição do crescimento podem ser observados em qualquer momento do desenvolvimento, porém são mais profundos quando ocorrem no início da vida. Por isso, a desnutrição materna pode causar retardo do crescimento no feto. Como o baixo peso ao nascer está fortemente associado a um aumento da mortalidade nos lactentes e de doença em adultos, a desnutrição pré-natal é responsável por um número aumentado de mortes pré-natais e pós-natais precoces. Além disso, a parada irreversível do desenvolvimento do encéfalo pode ser causada por desnutrição pré-natal. Durante a lactância e a infância a desnutrição também pode interferir tanto no desenvolvimento intelectual quanto no crescimento corporal total.

Depois de um período temporário de parada do crescimento graças a desnutrição ou enfermidade, e com o fornecimento de uma nutrição adequada e recuperação da doença, a criança pode manifestar um notável estirão do crescimento, denominado **crescimento de recuperação**, que a leva a alcançar a faixa de altura normal esperada para a sua idade. Os mecanismos responsáveis por esse crescimento acelerado não são conhecidos; entretanto, evidências recentes sugerem que ele possa estar relacionado com a taxa de diferenciação das células-tronco dentro das lâminas de crescimento.

11.19 Influências hormonais sobre o crescimento

Os hormônios mais importantes para o crescimento humano são o hormônio do crescimento, os fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2, a T_3, a insulina, a testosterona e o estradiol, todos exercendo efeitos disseminados. Além de todos esses hormônios, um grande grupo de fatores de crescimento peptídicos também exerce efeitos, em sua maioria atuando de maneira parácrina ou autócrina para estimular a diferenciação e/ou a divisão celular de certos tipos de células. As moléculas que estimulam a divisão celular são denominadas mitógenos.

Nem todos os vários hormônios e fatores de crescimento estimulam o crescimento nos mesmos períodos da vida. Por exemplo, o crescimento fetal depende menos do hormônio do crescimento fetal, dos hormônios tireoidianos e dos esteroides sexuais do que os períodos de crescimento que ocorrem durante a infância e a adolescência.

Hormônio do crescimento e fatores de crescimento semelhantes à insulina

O hormônio do crescimento, que é secretado pela adeno-hipófise, exerce pouco efeito sobre o crescimento do feto, porém constitui o hormônio mais importante para o crescimento depois de 1 a 2 anos de idade. Seu principal efeito de promoção do crescimento consiste na estimulação da divisão celular em muitos tecidos-alvo. Por conseguinte, o hormônio do crescimento promove o alongamento do osso ao estimular a maturação e a divisão celular dos condrócitos nas lâminas epifisiais, alargando continuamente as lâminas e proporcionando mais material cartilaginoso para a formação óssea.

É importante ressaltar que o hormônio do crescimento exerce a maior parte de seu efeito mitogênico não *diretamente* sobre as células, porém *indiretamente*, pela mediação do hormônio mitogênico, o IGF-1, cuja síntese e liberação pelo fígado são induzidas pelo hormônio do crescimento. Apesar de algumas semelhanças estruturais com a insulina (daí seu nome), esse mensageiro exerce seus próprios efeitos singulares, que são distintos daqueles da insulina. Sob a influência do hormônio do crescimento, o

IGF-1 é secretado pelo fígado, entra na corrente sanguínea e atua como hormônio. Além disso, o hormônio do crescimento estimula muitos outros tipos de células, incluindo ossos, a secretar IGF-1, onde atua como substância autócrina ou parácrina.

Os conceitos atuais sobre o modo pelo qual o hormônio do crescimento e o IGF-1 interagem nas lâminas epifisiais do osso são os seguintes. (1) O hormônio de crescimento estimula as células precursoras dos condrócitos (pré-condrócitos) e/ou os condrócitos jovens em diferenciação nas lâminas epifisiais a sofrer diferenciação em condrócitos. (2) Durante esse processo de diferenciação, as células começam a secretar IGF-1 e tornam-se responsivas a ele. (3) Em seguida, o IGF-1 atua como substância autócrina ou parácrina (provavelmente em conjunto com o IGF-1 transportado na corrente sanguínea) para estimular a divisão celular dos condrócitos em diferenciação.

A importância do IGF-1 na mediação do principal efeito de promoção do crescimento do hormônio do crescimento é ilustrada pelo fato de que a ***baixa estatura*** pode ser causada não apenas por uma diminuição na secreção do hormônio do crescimento, mas também pela produção diminuída de IGF-1 ou pela incapacidade dos tecidos de responder ao IGF-1. Por exemplo, uma forma rara de baixa estatura (denominada ***síndrome de insensibilidade ao hormônio do crescimento***) deve-se a uma mutação genética que provoca uma alteração no receptor do hormônio do crescimento, resultando em sua incapacidade de responder ao hormônio (um exemplo de hiporresponsividade). O resultado é uma incapacidade de produzir IGF-1 em resposta ao hormônio do crescimento, com consequente diminuição na velocidade de crescimento da criança.

A secreção e a atividade do IGF-1 podem ser influenciadas pelo estado nutricional do indivíduo e por muitos hormônios, além do hormônio do crescimento. Por exemplo, a desnutrição durante a infância pode inibir a produção de IGF-1, mesmo se a concentração plasmática de hormônio do crescimento estiver elevada.

Além de seu efeito específico de promoção do crescimento sobre a divisão celular por meio do IGF-1, o hormônio do crescimento estimula diretamente a síntese de proteínas em vários tecidos e órgãos, particularmente no músculo. Ele exerce essa ação por meio de um aumento na captação de aminoácidos, bem como na síntese e na atividade dos ribossomos. Todos esses eventos são essenciais para a síntese de proteína. Esse efeito anabólico sobre o metabolismo das proteínas facilita a capacidade de aumento de tamanho dos tecidos e dos órgãos. O hormônio do crescimento também contribui para o controle da homeostasia da energia. Ele desempenha essa função, em parte, ao facilitar a degradação dos triglicerídios armazenados nas células adiposas, que, em seguida, liberam ácidos graxos no sangue. O hormônio do crescimento também estimula a gliconeogênese no fígado e inibe a capacidade da insulina de promover o transporte de glicose para dentro das células. Por conseguinte, o hormônio do crescimento tende a aumentar as fontes de energia circulantes. Assim, não é surpreendente que determinadas situações, como exercício, estresse ou jejum, para as quais é benéfico haver um aumento na disponibilidade de energia, resultem em estimulação da secreção de hormônio do crescimento na corrente sanguínea. Os efeitos metabólicos do hormônio do crescimento são importantes durante toda a vida e continuam na idade adulta, Bem depois da cessação do crescimento ósseo. O **Quadro 11.5** fornece um resumo de alguns dos principais efeitos do hormônio do crescimento.

Quadro 11.5	**Principais efeitos do hormônio do crescimento.**	
I.	Promove o crescimento: induz as células precursoras no osso e em outros tecidos a sofrer diferenciação e a secretar o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que estimula a divisão celular. Estimula também a secreção de IGF-1 pelo fígado.	
II.	Estimula a síntese de proteínas, predominantemente no músculo.	
III.	Efeitos anti-insulina (particularmente em altas concentrações):	
	A.	Torna os adipócitos mais responsivos a estímulos que induzem a degradação dos triglicerídios, liberando ácidos graxos na corrente sanguínea.
	B.	Estimula a gliconeogênese.
	C.	Reduz a capacidade da insulina de estimular a captação de glicose pelas células adiposas e musculares, resultando em níveis mais altos de glicemia.

A **Figura 11.28** mostra o controle da secreção do hormônio do crescimento. De forma resumida, o sistema de controle começa com dois dos hormônios secretados pelo hipotálamo. A secreção de hormônio do crescimento é estimulada pelo hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e inibida pela somatostatina (SST). Em consequência de alterações nesses dois sinais, que habitualmente estão em divergência (*i. e.*, um deles está elevado quando o outro está baixo), a secreção do hormônio do crescimento ocorre em surtos episódicos e manifesta um notável ritmo diário. Durante a maior parte do dia, ocorre pouca ou nenhuma secreção de hormônio do crescimento, embora determinados estímulos, como o exercício, possam desencadear surtos de secreção. Por outro lado, dentro de 1 a 2 horas após o indivíduo adormecer, podem ocorrer um ou mais surtos maiores e prolongados de secreção. Os controles de retroalimentação negativa exercidos pelo hormônio do crescimento e pelo IGF-1 sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise estão resumidos na Figura 11.28.

Além dos controles hipotalâmicos, a secreção do hormônio do crescimento é influenciada por uma variedade de hormônios – notavelmente, os esteroides sexuais, a insulina e os hormônios tireoidianos. O resultado final de todos esses estímulos é que a taxa de secreção do hormônio do crescimento torna-se máxima durante a adolescência (o período de crescimento mais rápido), mais elevada nas crianças e mais baixa nos adultos. A diminuição da secreção de hormônio do crescimento associada ao

envelhecimento é responsável, em parte, pela diminuição da massa corporal magra e da massa óssea, pela expansão do tecido adiposo e pelo adelgaçamento da pele que ocorre à medida que o indivíduo envelhece.

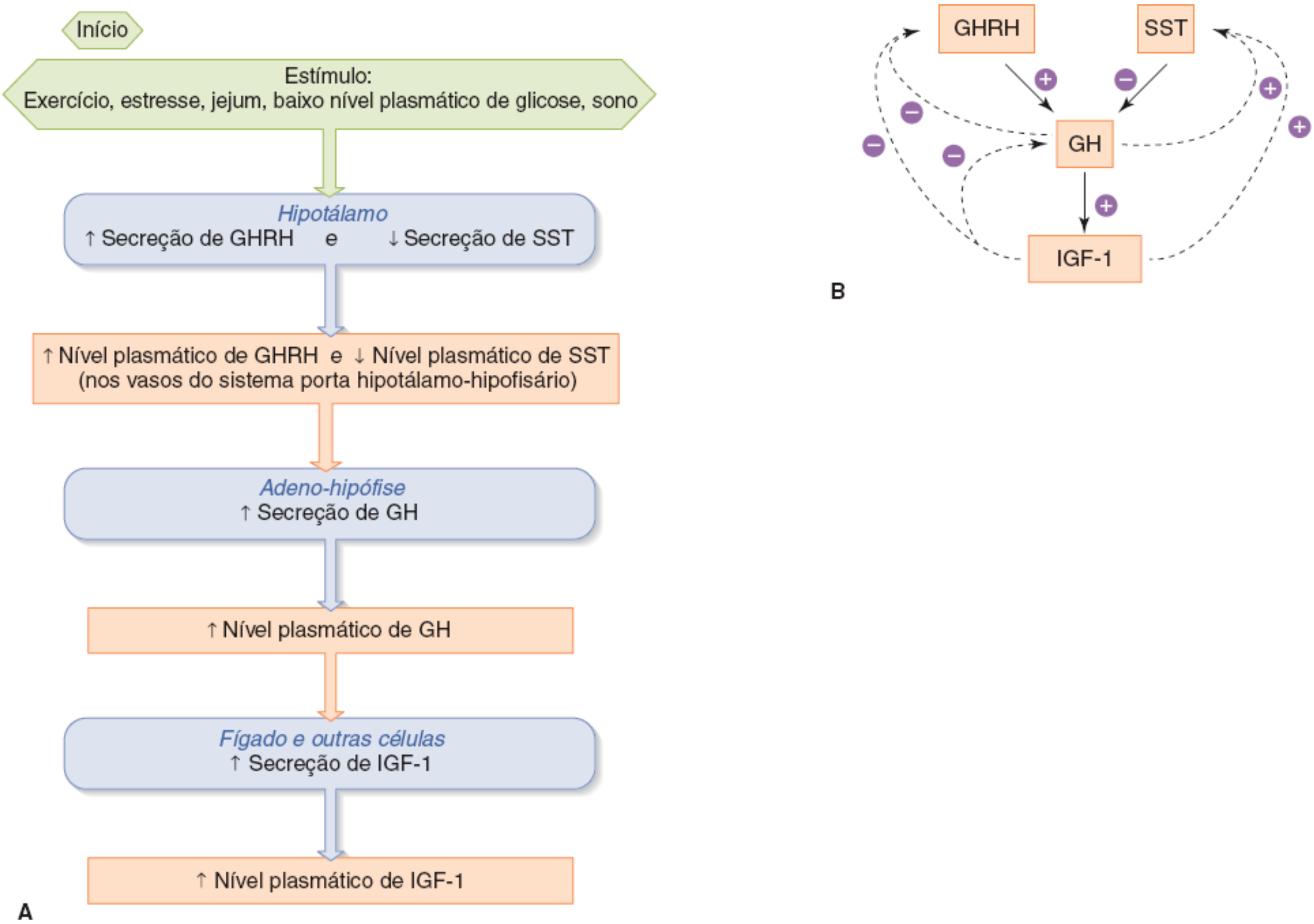


Figura 11.28 Vias hormonais que controlam a secreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). **A.** Diversos estímulos podem aumentar as concentrações de GH e de IGF-1 ao aumentar a secreção de GHRH e ao diminuir a secreção de SST. **B.** O controle da secreção de GH e de IGF-1 por retroalimentação é obtido por inibição (símbolo ⊖) do GHRH e GH, bem como por estimulação (símbolo ⊕) da SST. A existência de uma inibição do GHRH por retroalimentação de alça curta do GH não está totalmente estabelecida nos seres humanos. A figura não mostra que vários hormônios que não se encontram na sequência (p. ex., hormônio tireoidiano e cortisol) influenciam a secreção do hormônio do crescimento por meio de efeitos sobre o hipotálamo e/ou a adeno-hipófise.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que poderia ocorrer com as concentrações plasmáticas de GH em um indivíduo ao qual foi administrada uma infusão intravenosa de uma solução contendo uma alta concentração de glicose, resultando em elevação significativa das concentrações plasmáticas de glicose?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A disponibilidade de hormônio do crescimento humano produzido pela tecnologia do DNA recombinante facilitou enormemente o tratamento de crianças com baixa estatura causada pela deficiência do hormônio do crescimento. Atualmente, existem controvérsias quanto à administração de hormônio do crescimento a crianças de baixa estatura que não apresentam deficiência desse hormônio, a atletas, na tentativa de aumentar a massa muscular, e a idosos, para reverter as alterações do envelhecimento relacionadas com o hormônio do crescimento. Com base no Quadro 11.5, torna-se evidente que a administração de GH a um indivíduo saudável nos demais aspectos (como um atleta) pode levar a efeitos colaterais graves. Nessas situações, o uso abusivo de GH pode levar a sintomas semelhantes aos do diabetes melito, bem como a numerosos outros problemas. As consequências de uma elevação crônica das concentrações de hormônio do crescimento são dramaticamente ilustradas na doença denominada acromegalia (descrita adiante, neste capítulo).

Conforme assinalado anteriormente, o papel do GH no crescimento fetal, embora ainda esteja em fase de pesquisa, não parece ser tão significativo quanto nos estágios mais avançados da vida pós-natal. Entretanto, o IGF-1 é necessário para o crescimento corporal total normal do feto e, especificamente, para a maturação normal do sistema nervoso fetal. O principal estímulo para a secreção de IGF-1 durante a vida pré-natal parece ser o lactogênio placentário, um hormônio liberado por células da placenta, o qual compartilha uma semelhança de sequência com o hormônio do crescimento.

Por fim, convém assinalar que existe outro mensageiro – o **fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2)** –, que está estreitamente relacionado com o IGF-1. O IGF-2, cuja secreção é *independente* do hormônio do crescimento, também é um

mitógeno de importância crucial durante o período pré-natal. Continua sendo secretado durante toda a vida, porém sua função pós-natal não é conhecida de modo definitivo. Evidências recentes sugerem a existência de uma ligação entre as concentrações de IGF-2 e a manutenção da massa e da resistência do músculo esquelético no indivíduo idoso.

Hormônio tireoidiano

O hormônio tireoidiano é essencial para o crescimento normal, visto que ele facilita a síntese de hormônio do crescimento. A T_3 também possui ações diretas sobre o osso, no qual estimula a diferenciação dos condrócitos, o crescimento de novos vasos sanguíneos no osso em desenvolvimento e a responsividade das células ósseas a outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento dos fibroblastos. Em consequência, os lactentes e as crianças com hipotireoidismo apresentam uma taxa de crescimento mais lenta do que o previsto.

Insulina

As principais ações da insulina são descritas no Capítulo 16. A insulina é um hormônio anabólico, que promove o transporte da glicose e dos aminoácidos do líquido extracelular para o tecido adiposo e para as células musculares esqueléticas e cardíacas. A insulina estimula o armazenamento de gordura e inibe a degradação de proteínas. Por conseguinte, não é surpreendente que sejam necessárias quantidades adequadas de insulina para o crescimento normal. Seu efeito inibitório sobre a degradação de proteínas é particularmente importante no que concerne ao crescimento. Entretanto, além de seu efeito anabólico geral, a insulina exerce efeitos diretos de promoção do crescimento sobre a diferenciação das células e a divisão celular durante a vida fetal e, possivelmente, durante a infância.

Esteroides sexuais

Conforme será explicado no Capítulo 17, a secreção dos esteroides sexuais (testosterona no homem e estrogênios na mulher) começa a aumentar entre 8 e 10 anos de idade e alcança um platô nos 5 a 10 anos seguintes. Um estirão de crescimento puberal normal, que reflete o crescimento dos ossos longos e das vértebras, exige esse aumento na produção dos esteroides sexuais. O principal efeito de promoção do crescimento dos esteroides sexuais consiste em estimular a secreção de hormônio do crescimento e do IGF-1.

Entretanto, diferentemente do hormônio do crescimento, os esteroides sexuais não apenas *estimulam* o crescimento do osso como também finalmente o *interrompem* ao induzir o fechamento das epífises. Os efeitos duplos dos esteroides sexuais explicam o padrão observado na adolescência – rápido aumento no comprimento dos ossos, culminando na cessação completa do crescimento durante a vida.

Além desses efeitos duplos sobre o osso, a testosterona exerce um efeito anabólico direto sobre a síntese de proteínas em muitos órgãos e tecidos não reprodutivos do corpo. Isso explica, pelo menos em parte, o aumento da massa muscular dos homens, em comparação com as mulheres. Esse efeito da testosterona também é o motivo pelo qual os atletas algumas vezes fazem uso de androgênios, denominados ***esteroides anabolizantes***, na tentativa de aumentar massa e força musculares. Esses esteroides incluem testosterona, androgênios sintéticos e os hormônios desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Todavia, esses esteroides possuem múltiplos efeitos colaterais tóxicos potenciais, como lesão hepática, risco aumentado de câncer de próstata, infertilidade e alterações no comportamento e nas emoções. Além disso, nas mulheres, podem produzir virilização.

Cortisol

O cortisol, principal hormônio secretado pelo córtex suprarrenal em resposta ao estresse, pode ter um poderoso efeito *anticrescimento* em determinadas condições. Quando presente em altas concentrações, o cortisol inibe a síntese de DNA e estimula o catabolismo das proteínas em muitos órgãos, além de inibir o crescimento ósseo. Além disso, degrada o osso e inibe a secreção de hormônio do crescimento e do IGF-1. Por tudo isso, em crianças, a elevação do nível plasmático de cortisol que acompanha infecções e outros estressores é, pelo menos em parte, responsável pela redução do crescimento que ocorre na presença de doença crônica. Uma das características fundamentais da síndrome de Cushing em crianças é uma acentuada redução na taxa de crescimento linear. Além disso, a administração de terapia farmacológica com glicocorticoides para a asma e outros distúrbios pode diminuir o crescimento linear de crianças de modo relacionado com a dose.

Isso completa nosso estudo dos principais hormônios que afetam o crescimento. O **Quadro 11.6** fornece um resumo de suas ações.

Quadro 11.6 **Principais hormônios que influenciam o crescimento.**

Hormônio	Principais ações
Hormônio do crescimento	Principal estímulo para o crescimento pós-natal: induz a diferenciação das células precursoras e a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que estimula a divisão celular Estimula a secreção de IGF-1 pelo fígado

	Estimula a síntese de proteínas
Insulina	Estimula o crescimento do feto
	Estimula o crescimento pós-natal ao estimular a secreção de IGF-1
	Estimula a síntese de proteínas
Hormônio tireoidiano	Permissivo para a secreção e as ações do hormônio do crescimento
	Permissivo para o desenvolvimento do sistema nervoso central
Testosterona	Estimula o crescimento na puberdade, em grande parte pela estimulação da secreção do hormônio do crescimento
	Causa o fechamento final das epífises
	Estimula a síntese de proteínas no sexo masculino
Estrogênio	Estimula a secreção de hormônio do crescimento na puberdade
	Causa o fechamento final das epífises
Cortisol	Inibe o crescimento
	Estimula o catabolismo das proteínas

SEÇÃO E | RESUMO

Crescimento do osso

I. O osso aumenta de comprimento à medida que os osteoblastos das lâminas epifisiais de crescimento na borda da diáfise convertem a cartilagem em osso, enquanto uma nova cartilagem está sendo simultaneamente depositada nas lâminas.
II. O crescimento cessa quando as placas são totalmente convertidas em osso.

Fatores ambientais que influenciam o crescimento

I. Os principais fatores ambientais que influenciam o crescimento são a nutrição e a doença.
II. A desnutrição materna durante a gravidez pode produzir parada irreversível do crescimento e deficiência mental no recém-nascido.

Influências hormonais sobre o crescimento

I. O hormônio do crescimento constitui o principal estímulo para o crescimento pós-natal.
  a. O hormônio do crescimento estimula a liberação do IGF-1 do fígado e de muitas outras células, e, em seguida, o IGF-1 atua localmente (e também como hormônio circulante) para estimular a divisão celular.
  b. O hormônio do crescimento também atua diretamente sobre as células para estimular a síntese de proteínas.
  c. A secreção de hormônio do crescimento atinge o seu máximo durante a adolescência.
II. Como o hormônio tireoidiano é necessário para a síntese do hormônio do crescimento e seus efeitos sobre a promoção do crescimento, sua presença é essencial para o crescimento normal durante a infância e a adolescência. O hormônio tireoidiano também é permissivo para o desenvolvimento do cérebro durante a lactância.
III. A insulina estimula o crescimento principalmente durante a vida fetal.
IV. A testosterona e o estrogênio, principalmente ao estimular a secreção de hormônio do crescimento, promovem o crescimento do osso durante a adolescência, porém esses hormônios também causam o fechamento das epífises. A testosterona também estimula a síntese de proteínas.
V. O cortisol em altas concentrações inibe o crescimento e estimula o catabolismo das proteínas.

SEÇÃO E | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva o processo pelo qual o osso aumenta de comprimento.
2. Quais são os efeitos da desnutrição sobre o crescimento?
3. Cite os principais hormônios que controlam o crescimento.
4. Descreva a relação existente entre o hormônio do crescimento e o IGF-1 e as funções de cada um deles no crescimento.
5. Quais são os efeitos do hormônio do crescimento sobre a síntese de proteínas?
6. Qual é o estado de secreção do hormônio do crescimento em diferentes estágios da vida?
7. Relacione os efeitos dos hormônios tireoidianos sobre o crescimento.
8. Descreva os efeitos da testosterona sobre o crescimento, a interrupção do crescimento e a síntese de proteínas. Quais desses efeitos são também exercidos pelo estrogênio?

9. Qual é o efeito do cortisol sobre o crescimento?
10. Cite duas maneiras pelas quais pode ocorrer baixa estatura.

SEÇÃO E | TERMOS-CHAVE

11.17 Crescimento do osso

Condrócitos
Diáfise
Epífises
Fechamento epifisial
Idade óssea
Lâmina epifisial de crescimento
Osteoblastos

11.18 Fatores ambientais que influenciam o crescimento

Crescimento de recuperação

11.19 Influências hormonais sobre o crescimento

Fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2)

SEÇÃO E | TERMOS CLÍNICOS

11.19 Influências hormonais sobre o crescimento

Baixa estatura
Esteroides anabolizantes
Síndrome de insensibilidade ao hormônio do crescimento

Seção F ■ Controle Endócrino da Homeostasia do Ca^{2+}

Muitos dos hormônios do corpo controlam funções que, apesar de importantes, não são necessariamente vitais para a sobrevivência, como o crescimento. Em contrapartida, alguns hormônios controlam funções tão vitais que a sua ausência seria catastrófica e até mesmo potencialmente fatal. Uma dessas funções é a homeostasia do cálcio. O cálcio está presente nos líquidos corporais em sua forma ionizada (Ca^{2+}) solúvel e ligado às proteínas. Para maior simplicidade neste capítulo, iremos nos referir, daqui em diante, à forma iônica fisiologicamente ativa do Ca^{2+}.

Em condições normais, a concentração extracelular de Ca^{2+} permanece dentro de uma faixa homeostática estreita. A ocorrência de grandes desvios em qualquer uma das direções pode perturbar a atividade neurológica e muscular, entre outros processos. Assim, por exemplo, uma baixa concentração plasmática de Ca^{2+} aumenta a excitabilidade das membranas plasmáticas dos neurônios e dos músculos. Uma alta concentração plasmática de Ca^{2+} provoca arritmias cardíacas e depressão da excitabilidade neuromuscular por meio de efeitos sobre o potencial de membrana. Nesta seção, discutiremos os mecanismos pelos quais a homeostasia do Ca^{2+} é alcançada e mantida por meio de ações de determinados hormônios.

11.20 Locais efetores para a homeostasia do Ca^{2+}

A homeostasia do Ca^{2+} depende de uma interação de osso, rins e trato gastrintestinal. As atividades do trato gastrintestinal e dos rins determinam entrada e saída efetivas do Ca^{2+} de todo o corpo e, portanto, o equilíbrio global do Ca^{2+}. Em contrapartida, as trocas de Ca^{2+} entre o líquido extracelular e o osso não alteram o equilíbrio corporal total, porém modificam a *distribuição* do Ca^{2+} do corpo. Por conseguinte, começaremos com uma discussão sobre a composição celular e mineral do osso.

Osso

Cerca de 99% do cálcio corporal total estão contidos nos ossos. Por conseguinte, o movimento de Ca^{2+} para dentro e para fora dos ossos é de importância crítica no controle da concentração plasmática de Ca^{2+}.

O osso é um tecido conjuntivo constituído de vários tipos de células circundadas por matriz de colágeno denominada **osteoide**, sobre a qual se depositam minerais, particularmente os cristais de íons cálcio, fosfato e hidroxila, conhecidos como **hidroxiapatita**. Em alguns casos, os ossos possuem cavidades medulares centrais, onde ocorre a formação das células sanguíneas. Cerca de um terço do osso, por peso, consiste em osteoide, enquanto dois terços são compostos de mineral (as células ósseas contribuem de modo insignificante para o peso).

Os três tipos de células ósseas envolvidas na formação e na degradação dos ossos são os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos (**Figura 11.29**). Conforme descrito na Seção E, os osteoblastos são as células formadoras de osso. Essas células secretam colágeno para formar matriz circundante que, em seguida, torna-se calcificada por meio de um processo denominado **mineralização**. Uma vez circundados pela matriz calcificada, os osteoblastos passam a ser designados como **osteócitos**, os quais possuem longos prolongamentos citoplasmáticos que se estendem por todo o osso e formam junções firmes com outros osteócitos. Os **osteoclastos** são grandes células multinucleadas, que degradam (reabsorvem) o osso previamente formado pela secreção de íons hidrogênio, que dissolvem os cristais, e enzimas hidrolíticas, que digerem o osteoide.

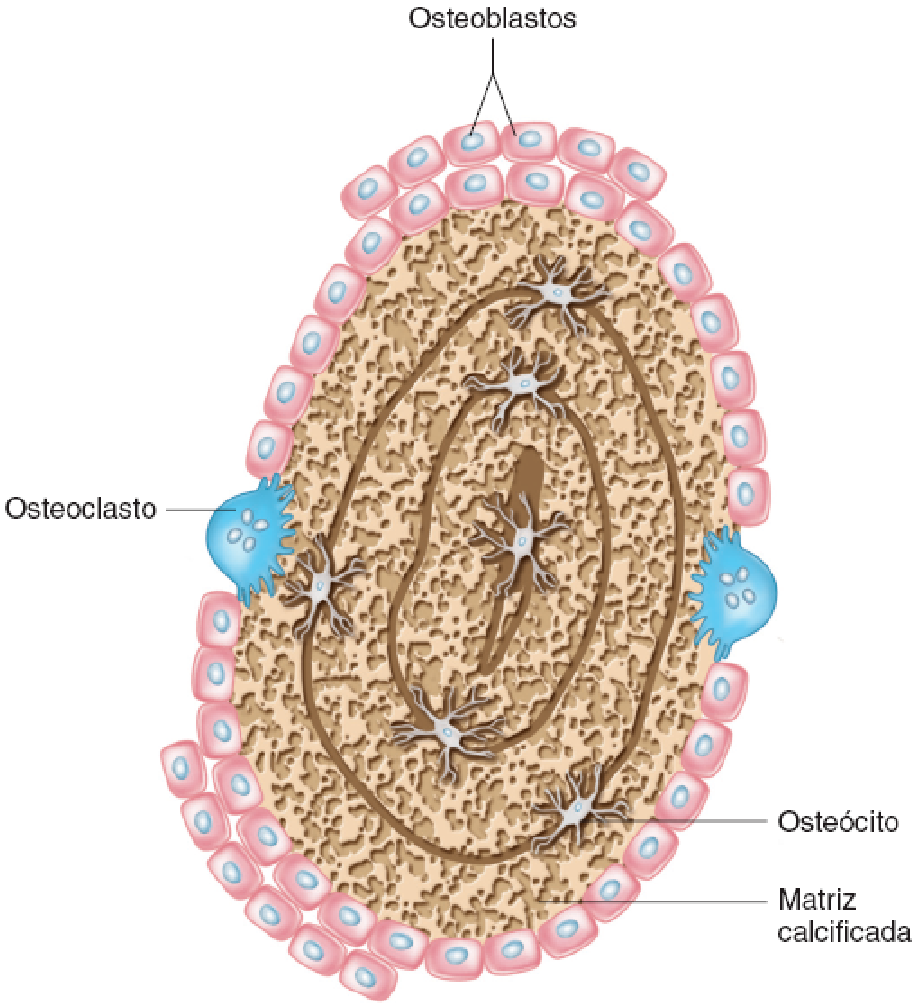


Figura 11.29 Corte transversal através de uma pequena parte do osso. A área castanha consiste em osteoide mineralizado. Os osteócitos possuem longos prolongamentos que se estendem através de pequenos canais e se conectam entre si e com os osteoblastos por meio de junções firmes (não mostradas).

Durante toda a vida, o osso sofre constante remodelação pelos osteoblastos (e osteócitos) e pelos osteoclastos, que trabalham em conjunto. Os osteoclastos reabsorvem o osso velho e, em seguida, os osteoblastos movem-se para a área e depositam nova matriz, que se torna mineralizada. Esse processo depende, em parte, dos estresses impostos pela gravidade e pela tensão muscular sobre os ossos, estimulando a atividade osteoblástica. Muitos hormônios, que estão resumidos no **Quadro 11.7**, e uma variedade de fatores de crescimento autócrinos ou parácrinos produzidos localmente no osso também desempenham funções. Entre os hormônios listados, apenas o paratormônio (descrito adiante) é controlado principalmente pela concentração plasmática de Ca^{2+}. Todavia, a ocorrência de alterações nos outros hormônios relacionados exerce uma influência importante sobre a massa óssea e a concentração plasmática de Ca^{2+}.

Rins

Como aprenderemos no Capítulo 14, os rins filtram o sangue e eliminam os produtos de degradação solúveis. Nesse processo, as células dos túbulos que compõem as unidades funcionais dos rins reabsorvem a maior parte dos solutos necessários que foram filtrados, reduzindo ao máximo a sua perda na urina. Por conseguinte, a excreção urinária de Ca^2 é a diferença entre a quantidade filtrada nos túbulos e a quantidade reabsorvida que retorna ao sangue. O controle da excreção do Ca^{2+} é exercido principalmente sobre a reabsorção. A reabsorção diminui quando aumenta a concentração plasmática de Ca^{2+}, enquanto ela aumenta quando o Ca^{2+} plasmático diminui.

Quadro 11.7	Resumo das principais influências hormonais sobre a massa óssea.

Hormônios que favorecem a formação óssea e o aumento da massa óssea
Insulina
Hormônio do crescimento
Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)
Estrogênio
Testosterona
Calcitonina
Hormônios que favorecem o aumento da reabsorção óssea e diminuição da massa óssea
Paratormônio (aumentos crônicos)
Cortisol
Hormônio tireoidiano T_3

Os controladores hormonais do Ca^{2+} também regulam o equilíbrio dos íons fosfato. Os íons fosfato também estão sujeitos a uma combinação de filtração e reabsorção, sendo essa última controlada por hormônios.

Trato gastrintestinal

A absorção de solutos, como o Na^+ e o K^+, do trato gastrintestinal para o sangue normalmente alcança cerca de 100%. Por outro lado, uma quantidade considerável do Ca^{2+} ingerido não é absorvida pelo intestino delgado e deixa o corpo juntamente com as fezes. Além disso, o sistema de transporte ativo que realiza a absorção de Ca^{2+} a partir do intestino delgado encontra-se sob controle hormonal. Por conseguinte, podem ocorrer elevações ou reduções acentuadas e reguladas na quantidade de Ca^{2+} absorvida da dieta. O controle hormonal desse processo de absorção constitui o principal mecanismo de regulação do equilíbrio do cálcio corporal total, como veremos adiante.

11.21 Controles hormonais

Os dois principais hormônios que regulam a concentração plasmática de Ca^{2+} são o paratormônio e a 1,25-di-hidroxivitamina D. A calcitonina, um terceiro hormônio, desempenha uma função muito limitada, se houver, nos seres humanos.

Paratormônio

O osso, os rins e o trato gastrintestinal estão sujeitos, direta ou indiretamente, ao controle de um hormônio proteico denominado **paratormônio (PTH)**, que é produzido pelas **glândulas paratireoides**. Essas glândulas endócrinas estão localizadas no pescoço, inseridas na superfície posterior da glândula tireoide, porém distintas dela (**Figura 11.30**). A produção de PTH é controlada pela concentração extracelular de Ca^{2+}, que atua diretamente sobre as células secretoras por meio de um receptor de Ca^{2+} da membrana plasmática. Uma *redução* da concentração plasmática de Ca^{2+} *estimula* a secreção de PTH, enquanto um *aumento* na concentração plasmática de Ca^{2+} exerce exatamente o efeito oposto.

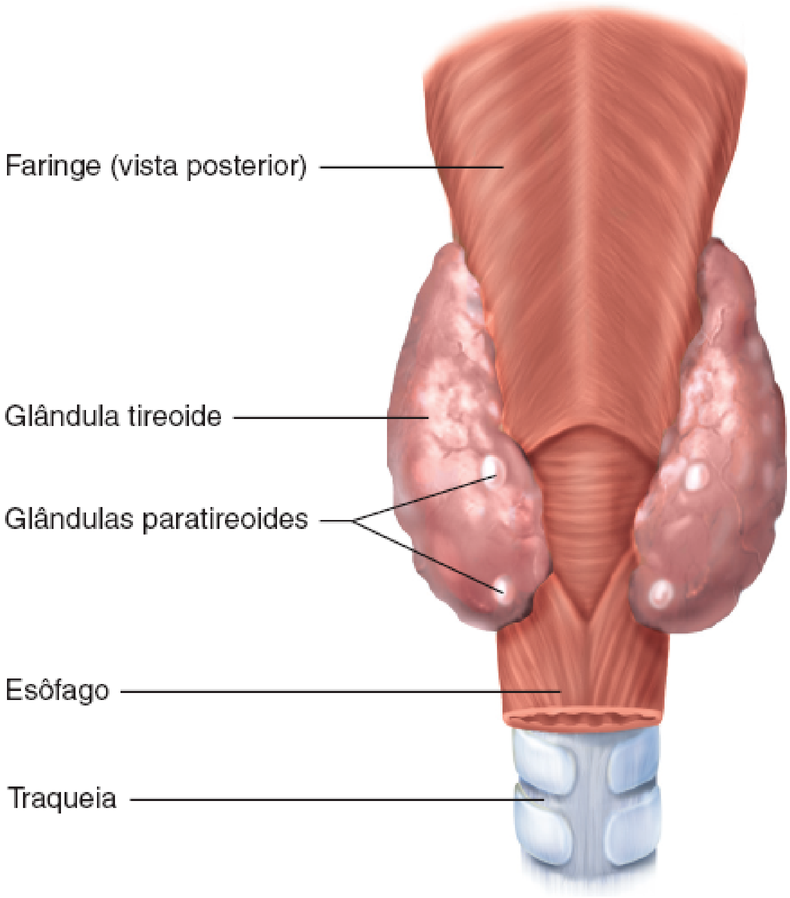


Figura 11.30 Glândulas paratireoides. Em geral, existem quatro glândulas paratireoides inseridas na superfície posterior da glândula tireoide.

O PTH exerce múltiplas ações, que aumentam a concentração extracelular de Ca^{2+}, compensando, assim, a diminuição da concentração que originalmente estimulou a secreção desse hormônio (**Figura 11.31**):

- Aumenta diretamente a reabsorção do osso pelos osteoclastos, resultando em movimento de íons cálcio (e de fosfato) do osso para o líquido extracelular
- Estimula diretamente a formação de 1,25-di-hidroxivitamina D, que, em seguida, aumenta a absorção intestinal de íons cálcio (e de fosfato). Por conseguinte, o efeito do PTH sobre o intestino é indireto
- Aumenta diretamente a reabsorção de Ca^{2+} nos rins, diminuindo, dessa maneira, a excreção urinária de Ca^{2+} *Diminui* diretamente a reabsorção de íons fosfato nos rins, com consequente aumento de sua excreção na urina. Isso impede o aumento da concentração plasmática de íons fosfato quando o PTH causa aumento na reabsorção de ambos os íons cálcio e fosfato do osso, bem como produção aumentada de 1,25-di-hidroxivitamina D, levando a um aumento da absorção intestinal de íons cálcio e fosfato.

1,25-Di-hidroxivitamina D

O termo **vitamina D** refere-se a um grupo de compostos estreitamente relacionados. A **vitamina D_3 (colecalciferol)** é formada pela ação da radiação ultravioleta da luz solar sobre um derivado do colesterol (7-desidrocolesterol) na pele. A **vitamina D_2 (ergocalciferol)** deriva das plantas. Ambas podem ser encontradas em comprimidos de vitaminas e em alimentos enriquecidos e são, em seu conjunto, denominadas vitamina D.

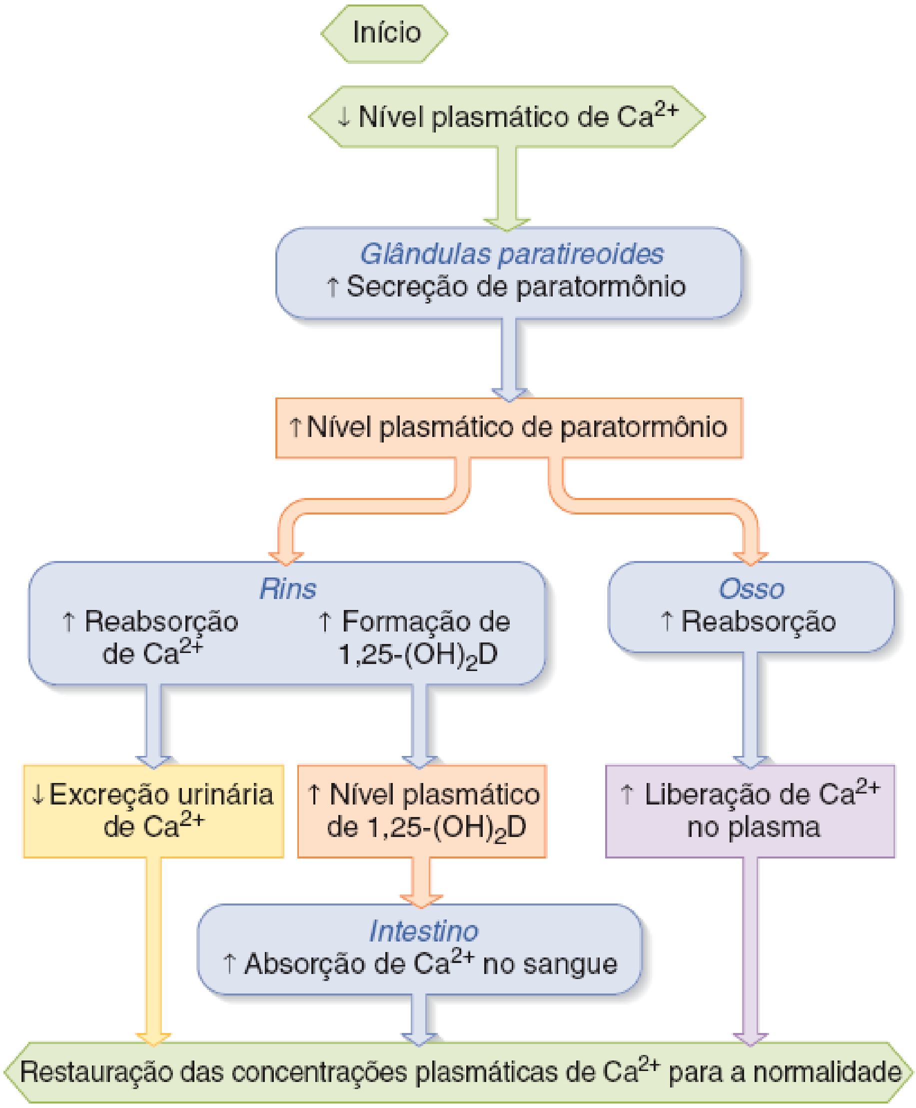


Figura 11.31 Mecanismos que permitem ao paratormônio reverter a redução da concentração plasmática de Ca^{2+}. Ver Figura 11.32 para uma descrição mais completa da 1,25-$(OH)_2$D (1,25-di-hidroxivitamina D). O paratormônio e a 1,25-$(OH)_2$D também estão envolvidos no controle das concentrações de íons fosfato.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Explique como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia, delineado no Capítulo 1, segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas entre si.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Graças ao uso de roupas, ao clima e a outros fatores, as pessoas frequentemente dependem da vitamina D da dieta. Por isso, ela foi originalmente classificada como vitamina. Independentemente de sua fonte, a vitamina D é metabolizada pela ação de grupos hidroxila, inicialmente no fígado, pela enzima 25-hidroxilase, e, em seguida, em determinadas células renais, pela 1-hidroxilase (**Figura 11.32**). O resultado final dessas alterações é a 1,25-di-hidroxivitamina D [abreviada 1,25-$(OH)_2$D], forma hormonal ativa da vitamina D.

A principal ação da 1,25-$(OH)_2$D consiste em estimular a absorção intestinal de Ca^{2+}. Por conseguinte, a principal consequência da deficiência de vitamina D consiste na diminuição da absorção intestinal de Ca^{2+}, resultando em concentrações plasmáticas diminuídas de Ca^{2+}.

A concentração sanguínea de 1,25-$(OH)_2$D está sujeita a controle fisiológico. O principal ponto de controle é a segunda etapa de hidroxilação, a qual ocorre principalmente no rim, pela ação da 1-hidroxilase, e é estimulada pelo PTH. Como a presença de uma baixa concentração plasmática de Ca^{2+} estimula a secreção de PTH, a produção de 1,25$(OH)_2$D também aumenta nessas condições. Ambos os hormônios atuam em conjunto para restaurar a normalidade dos níveis plasmáticos de Ca^{2+}.

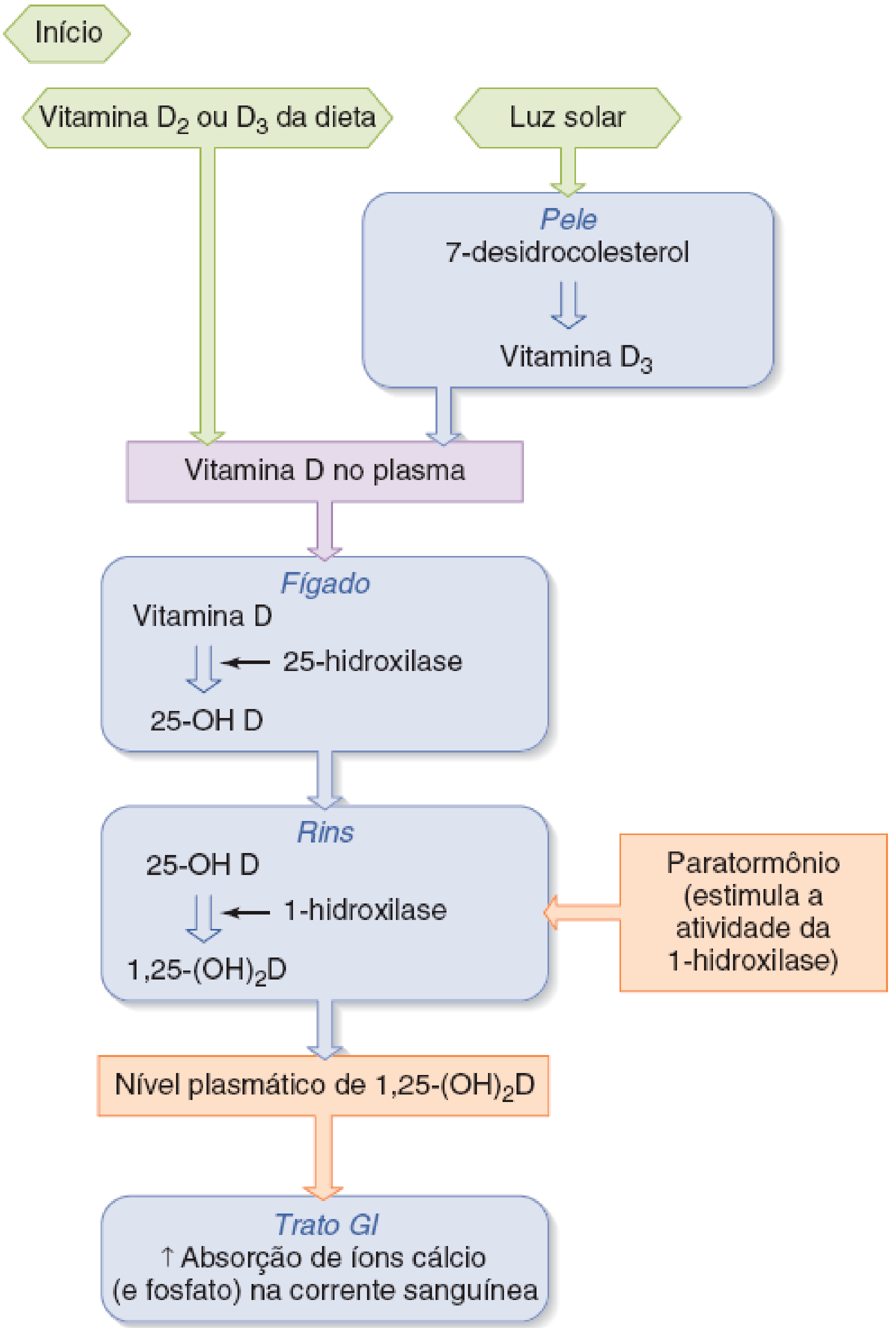


Figura 11.32 Metabolismo da vitamina D à sua forma ativa, a 1,25-$(OH)_2$D.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A sarcoidose é uma doença que acomete uma variedade de órgãos (habitualmente os pulmões). Caracteriza-se pelo desenvolvimento de nódulos de tecido inflamado, conhecidos como granulomas. Esses granulomas podem expressar uma atividade significativa de 1-hidroxilase, que não é controlada pelo paratormônio. O que irá ocorrer com as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} e de paratormônio nessas circunstâncias?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Calcitonina

A **calcitonina** é um hormônio peptídico secretado por células denominadas células parafoliculares, que estão localizadas dentro da glândula tireoide, mas são distintas dos folículos tireóideos. A calcitonina diminui a concentração plasmática de Ca^{2+}, principalmente por meio da inibição dos osteoclastos, reduzindo, desse modo, a reabsorção óssea. Sua secreção é estimulada pelo aumento na concentração plasmática de Ca^{2+}, ou seja, exatamente o oposto do estímulo para o PTH. Entretanto, diferentemente do PTH e da 1,25-$(OH)_2$D, a calcitonina não exerce nenhuma função na regulação diária normal da concentração plasmática de Ca^{2+} nos seres humanos. Pode constituir um fator na diminuição da reabsorção óssea, quando a concentração plasmática de Ca^{2+} encontra-se muito elevada.

11.22 Doenças ósseas metabólicas

Várias doenças refletem anormalidades no metabolismo do osso. O ***raquitismo*** (em crianças) e a ***osteomalacia*** (em adultos) são condições nas quais a mineralização na matriz óssea está deficiente, causando amolecimento e fratura fácil dos ossos. Além disso, a criança que sofre de raquitismo tipicamente apresenta acentuado arqueamento das pernas, em virtude da sustentação do peso pelos ossos da perna em desenvolvimento enfraquecidos. A deficiência de vitamina D constitui uma importante causa de raquitismo e de osteomalacia.

Diferentemente dessas doenças, na ***osteoporose***, ocorre perda tanto da matriz quanto dos minerais, em consequência de um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação ósseas. A consequente diminuição da massa e da força ósseas leva a um aumento da fragilidade do osso e da incidência de fraturas. Pode ocorrer osteoporose em indivíduos imobilizados ("osteoporose por desuso"), em indivíduos com concentração plasmática *excessiva* de um hormônio que favorece a reabsorção óssea e em indivíduos que apresentam concentrações plasmáticas *deficientes* de um hormônio que favorece a formação óssea (ver Quadro 11.7). Entretanto, a osteoporose é observada mais comumente com o envelhecimento. Todos nós perdemos osso à medida que envelhecemos, porém a osteoporose é mais comum nas mulheres idosas do que nos homens. A principal razão disso é que a menopausa remove o efeito antirreabsortivo do estrogênio.

A prevenção constitui o foco de atenção para a osteoporose. O tratamento de mulheres na pós-menopausa com estrogênio ou seus análogos sintéticos mostra-se efetivo para reduzir a taxa de perda óssea, porém a reposição de estrogênio a longo prazo pode ter graves consequências em algumas mulheres (p. ex., aumentando a probabilidade de câncer de mama). Um programa de exercício físico regular de sustentação de peso, como caminhada rápida e subir escadas, também é útil. Um aporte nutricional adequado de Ca^{2+} e um aporte de vitamina durante toda a vida são importantes para produzir massa óssea e mantê-la. Diversas substâncias também proporcionam uma terapia efetiva uma vez estabelecida a osteoporose. O mais proeminente é um grupo de fármacos denominados ***bifosfonatos***, que interferem na reabsorção do osso pelos osteoclastos. Outras substâncias antirreabsortivas incluem a calcitonina e os ***moduladores seletivos dos receptores de estrogênio*** (***MSRE***), que, como o próprio nome sugere, atuam por meio de sua interação com os receptores de estrogênio (e sua ativação), compensando, dessa maneira, os baixos níveis de estrogênio depois da menopausa.

Vários distúrbios fisiopatológicos levam a concentrações plasmáticas anormalmente altas ou baixas de Ca^{2+} – *hipercalcemia* ou *hipocalcemia,* respectivamente –, conforme descrito em seguida.

Hipercalcemia

O ***hiperparatireoidismo primário*** constitui uma causa relativamente comum de **hipercalcemia**. Em geral, é causada por um tumor benigno (conhecido como adenoma) de uma das quatro glândulas paratireoides. Esses tumores são compostos de células anormais, que não são adequadamente suprimidas pelo Ca^{2+} extracelular. Em consequência, o adenoma secreta PTH em excesso, levando a um aumento da reabsorção de Ca^{2+} dos ossos, aumento da reabsorção renal de Ca^{2+} e produção aumentada de 1,25-$(OH)_2D$ pelos rins. O aumento da 1,25-$(OH)_2D$ resulta em aumento da reabsorção de Ca^{2+} pelo intestino delgado. O hiperparatireoidismo primário é tratado de modo mais efetivo pela retirada cirúrgica do tumor das paratireoides.

Certos tipos de câncer podem levar à ***hipercalcemia humoral da neoplasia maligna***. Com frequência, a causa da hiperglicemia consiste na liberação de uma molécula estruturalmente semelhante ao PTH, denominada ***peptídio relacionado com o PTH*** (***PTHrp***), que exerce efeitos semelhantes aos do PTH. Esse peptídio é produzido por certos tipos de células cancerosas (p. ex., algumas células do câncer de mama). Todavia, a liberação de PTH autêntico pelas glândulas paratireoides normais está diminuída em virtude da supressão da função das glândulas paratireoides pela hipercalcemia causada pela liberação de PTHrp das células cancerosas. O tratamento mais efetivo da hipercalcemia humoral da neoplasia maligna consiste em tratar o câncer que libera PTHrp. Além disso, determinados fármacos, como os bifosfonatos, que diminuem a reabsorção óssea, também podem proporcionar um tratamento efetivo.

Por fim, a ingestão excessiva de vitamina D pode levar à hipercalcemia, como pode ocorrer em alguns indivíduos que consomem suplementos de vitamina D bem acima das quantidades necessárias.

Independentemente de sua etiologia, a hipercalcemia produz sintomas significativos, principalmente em virtude de seus efeitos sobre os tecidos excitáveis. Entre esses sintomas, destacam-se o cansaço e a letargia com fraqueza muscular, bem como náuseas e vômitos (graças aos efeitos sobre o trato GI).

Hipocalcemia

A **hipocalcemia** pode resultar de uma perda da função das glândulas paratireoides (***hipoparatireoidismo primário***). Uma das causas consiste na retirada das glândulas paratireoides, que pode ocorrer (embora raramente) quando um indivíduo com doença tireóidea é submetido à retirada cirúrgica da glândula tireoide. Como a concentração de PTH está baixa, a produção renal de 1,25-$(OH)_2D$ também está diminuída. As diminuições de ambos os hormônios levam a uma redução da reabsorção óssea, da reabsorção renal de Ca^{2+} e da absorção intestinal de Ca^{2+}.

A resistência aos efeitos do PTH no tecido-alvo (hiporresponsividade) também pode levar aos sintomas de hipoparatireodismo, embora, nesses casos, as concentrações sanguíneas de PTH tenham tendência a estar elevadas. Essa condição é designada como ***pseudo-hipoparatireoidismo*** (ver Estudo de Caso Clínico, no Capítulo 5).

Outro estado hipocalcêmico interessante é o ***hiperparatireoidismo secundário***. A incapacidade de absorção intestinal de vitamina D ou a produção renal diminuída de 1,25-$(OH)_2$D, que pode ocorrer na presença de doença renal, podem levar ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. A diminuição da concentração plasmática de Ca^{2+}, que resulta de sua absorção intestinal diminuída, leva à estimulação das glândulas paratireoides. Embora a concentração aumentada de PTH atue para restaurar a normalidade da concentração plasmática de Ca^{2+}, isso ocorre à custa de uma perda significativa de Ca^{2+} do osso e aceleração da doença óssea metabólica.

Os sintomas de hipocalcemia também se devem a seus efeitos sobre o tecido excitável. A hipocalcemia aumenta a excitabilidade dos nervos e dos músculos, podendo levar a efeitos sobre o SNC (convulsões), espasmos musculares (***tetania hipocalcêmica***) e excitabilidade neuronal. O tratamento do hipoparatireoidismo a longo prazo envolve a administração de sais de cálcio e de 1,25-$(OH)_2$D ou vitamina D.

SEÇÃO F | RESUMO

Locais efetores para a homeostasia do Ca^{2+}

I. Os locais efetores para a regulação da concentração plasmática de Ca^{2+} são os ossos, o trato gastrintestinal e os rins.
II. Cerca de 99% do Ca^{2+} corporal total estão contidos nos ossos, na forma de minerais, em uma matriz de colágeno. O osso sofre remodelação constante, em consequência da interação de osteoblastos e osteoclastos, um processo que determina a massa óssea e que fornece um meio para alterar a concentração plasmática de Ca^{2+}.
III. O Ca^{2+} é ativamente absorvido pelo trato gastrintestinal, e esse processo está sob controle hormonal.
IV. A quantidade de Ca^{2+} excretado na urina é a diferença entre a quantidade filtrada e a quantidade reabsorvida, estando esse último processo sob controle hormonal.

Controles hormonais

I. O paratormônio (PTH) aumenta a concentração plasmática de Ca^{2+} ao influenciar todos os locais efetores.
   a. Estimula a reabsorção renal do Ca^{2+}, a reabsorção óssea com liberação de Ca^{2+} no sangue e a formação do hormônio 1,25-di-hdroxivitamina D, que estimula a absorção de Ca^{2+} pelo intestino.
   b. Inibe também a reabsorção de íons fosfato no rim, levando à excreção aumentada de íons fosfato na urina.
II. A vitamina D é formada na pele ou ingerida e, em seguida, sofre hidroxilações no fígado e nos rins. Os rins expressam a enzima que catalisa a produção da forma ativa, a 1,25-di-hidroxivitamina D. Esse processo é acentuadamente estimulado pelo PTH.

Doenças ósseas metabólicas

I. A osteomalacia (em adultos) e o raquitismo (em crianças) são doenças nas quais ocorre deficiência na mineralização do osso – habitualmente em virtude de um aporte, absorção ou ativação inadequada da vitamina D.
II. A osteoporose é perda da densidade óssea (perda de matriz e de minerais).
   a. A reabsorção excede a formação óssea.
   b. É mais comum em mulheres na pós-menopausa (com deficiência de estrogênio).
   c. Pode ser evitada por meio exercício físico, consumo adequado de Ca^{2+} e de vitamina D e medicamentos (como os bifosfonatos).
III. A hipercalcemia (elevação crônica das concentrações plasmáticas de Ca^{2+}) pode ocorrer graças a várias etiologias.
   a. O hiperparatireoidismo primário é habitualmente causado por adenoma benigno, que produz PTH em quantidades excessivas. O aumento do PTH provoca hipercalcemia por meio de aumento na reabsorção óssea de Ca^{2+}, aumento da reabsorção renal de Ca^{2+} e aumento na produção renal de 1,25-$(OH)_2$D que aumenta a absorção de Ca^{2+} no intestino.
   b. A hipercalcemia humoral da neoplasia maligna é frequentemente causada pela produção do peptídio relacionado com o PTH (PTHrp) por células cancerosas. O PTHrp atua de modo semelhante ao PTH.
   c. O aporte excessivo de vitamina D também pode resultar em hipercalcemia.
IV. A hipocalcemia (diminuição crônica das concentrações plasmáticas de Ca^{2+}) também pode ser atribuída a várias etiologias.
   a. As baixas concentrações de PTH no hipoparatireoidismo primário (perda da função das paratireoides) levam à hipocalcemia ao diminuir reabsorção óssea de Ca^{2+}, reabsorção urinária de Ca^{2+} e produção renal de 1,25-$(OH)_2$D.
   b. O pseudo-hipoparatireoidismo é causado pela resistência dos órgãos-alvo à ação do PTH.
   c. O hiperparatireoidismo secundário é causado pela deficiência de vitamina D, graças a ingestão, absorção ou ativação renal inadequadas (p. ex., na doença renal).

SEÇÃO F | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a remodelação óssea.
2. Descreva o processamento do Ca^{2+} pelos rins e pelo trato gastrintestinal.
3. O que controla a secreção do paratormônio e quais são os principais efeitos desse hormônio?
4. Descreva a formação e a ação da 1,25-$(OH)_2$D. Como o paratormônio influencia a produção desse hormônio?

SEÇÃO F | TERMOS-CHAVE

11.20 Locais efetores para a homeostasia do Ca^{2+}

Hidroxiapatita
Mineralização
Osteócitos
Osteoclastos
Osteoide

11.21 Controles hormonais

Calcitonina
Glândulas paratireoides
Paratormônio (PTH)
Vitamina D
Vitamina D_2 (ergocalciferol)
Vitamina D_3 (colecalciferol)

11.22 Doenças ósseas metabólicas

Hipercalcemia
Hipocalcemia

SEÇÃO F | TERMOS CLÍNICOS

11.22 Doenças ósseas metabólicas

Bifosfonatos
Hipercalcemia humoral da neoplasia maligna
Hiperparatireoidismo primário
Hiperparatireoidismo secundário
Hipoparatireoidismo primário
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE)
Osteomalacia
Osteoporose
Peptídio relacionado com PTH (PTHrp)
Pseudo-hipoparatireoidismo
Raquitismo
Tetania hipocalcêmica

Estudo de caso clínico

CAPÍTULO 11 Dor na boca, apneia do sono e aumento de tamanho das mãos em um homem de 35 anos de idade



Um homem de 35 anos de idade foi ao dentista com queixa de dor crônica na boca e cefaleia. Após examinar o paciente, o dentista concluiu que sua mandíbula estava aumentada, havia maior espaço entre os dentes e a língua estava espessada e grande. O dentista encaminhou o paciente a um médico. O médico verificou aumento de tamanho da mandíbula e da língua, aumento dos dedos das mãos e dos pés e voz muito grave. O paciente reconheceu que sua voz parecia ter se tornado mais grave nos últimos anos, e que ele não conseguia mais usar sua aliança, visto que estava muito apertada. Tanto a altura quanto o peso do paciente estavam dentro da faixa normal. A pressão arterial estava significativamente elevada, bem como a concentração plasmática de glicose em jejum. O paciente também mencionou o fato de que

sua esposa não conseguia mais dormir no mesmo quarto que ele, por causa de seu ronco alto e apneia do sono. Com base nesses sinais e sintomas, o médico encaminhou o paciente a um endocrinologista, que solicitou uma série de exames para elucidar melhor a causa dos diversos sintomas.

O aumento dos ossos e os traços faciais sugeriram a possibilidade de ***acromegalia*** (do grego, *akros*, "extremo" ou "extremidade"; *megalos*, "grande"), uma doença caracterizada por concentrações excessivas de hormônio do crescimento e de IGF-1 no sangue. Esse diagnóstico foi confirmado com um exame de sangue, que revelou níveis elevados de ambos os hormônios. Com base nesses resultados, foi solicitada uma RM para investigar a possível presença de um tumor da adeno-hipófise. Foi detectada massa de 1,5 cm na sela turca, compatível com a possibilidade de um tumor secretor de hormônio do crescimento. Em virtude da altura normal do paciente, foi concluído que o tumor surgiu em algum momento depois da puberdade, quando o crescimento linear já havia cessado, graças ao fechamento das lâminas epifisiais. Se o tumor tivesse surgido antes da puberdade, o homem estaria bem acima da altura normal, dadas as ações de promoção do crescimento do hormônio do crescimento e do IGF-1. Esses indivíduos são conhecidos como gigantes hipofisários e apresentam uma condição denominada **gigantismo**. Em muitos casos, o indivíduo afetado desenvolve gigantismo e, posteriormente, acromegalia, como ocorreu no indivíduo mostrado na **Figura 11.33**.

A acromegalia e o gigantismo surgem quando quantidades excessivas de hormônio do crescimento são secretadas de modo crônico no sangue. Em quase todos os casos, a acromegalia e o gigantismo são causados por tumores benignos (não cancerosos) (adenomas) da adeno-hipófise, que secretam hormônio do crescimento em taxas muito altas, o que, por sua vez, resulta em concentrações elevadas de IGF-1 (**Figura 11.34**). Como esses tumores são constituídos por tecido anormal, eles não são suprimidos adequadamente por inibidores normais de retroalimentação negativa, como o IGF-1, de modo que as concentrações de hormônio do crescimento permanecem elevadas. Nos casos típicos, esses tumores são de crescimento muito lento, e, quando surgem depois da puberdade, muitos anos podem se passar antes que o indivíduo perceba que existe algo errado. No caso de nosso paciente, as alterações na sua aparência foram graduais o suficiente para que ele as atribuísse simplesmente ao "envelhecimento", apesar de sua idade relativamente jovem.



Figura 11.33 Aparência de um indivíduo com gigantismo e acromegalia.

Reflita e revise 1

- Embora não seja possível medir os níveis de GHRH e de SST no sangue portal de um indivíduo, que níveis de ambos os hormônios você preveria em um indivíduo com perda da função da adeno-hipófise (somatotropos)? (*Dica:* analise a parte superior da Figura 11.28.)

Mesmo quando o crescimento linear não é mais possível (após a fusão das lâminas de crescimento) a ocorrência de concentrações plasmáticas muito elevadas de hormônio do crescimento e de IGF-1 resulta em espessamento de muitos ossos do corpo, mais notavelmente das mãos, dos pés e da cabeça. A mandíbula, em particular, aumenta, conferindo o aspecto facial característico, denominado ***prognatismo*** (do grego, *pro*, "para a frente"; *gnathos*, "mandíbula"), associado à acromegalia. Essa foi provavelmente a causa da dor crônica na boca desse paciente. O aumento dos seios da face em consequência do espessamento dos ossos do crânio pode ter sido responsável, em parte, pelas cefaleias. Além disso, muitos órgãos internos – como o coração – também aumentam de tamanho, graças à hipertrofia induzida pelo hormônio do crescimento e pelo IGF-1, podendo interferir na sua capacidade de funcionamento normal. Em alguns indivíduos com acromegalia, os tecidos que constituem a laringe também aumentam, resultando em voz mais grave, como a de nosso paciente. A língua aumentada e deformada provavelmente foi um fator que contribuiu para a apneia do sono e o ronco relatado pelo paciente; essa condição é denominada apneia obstrutiva do sono, visto que a base da língua enfraquece e, em consequência, causa obstrução das vias respiratórias superiores (ver Capítulo 13 para uma discussão sobre apneia do sono). Por fim, aproximadamente metade de todos os indivíduos com acromegalia apresenta pressão arterial elevada (hipertensão). A causa dessa hipertensão é incerta, porém constitui uma condição médica grave, que exige tratamento com fármacos anti-hipertensivos.

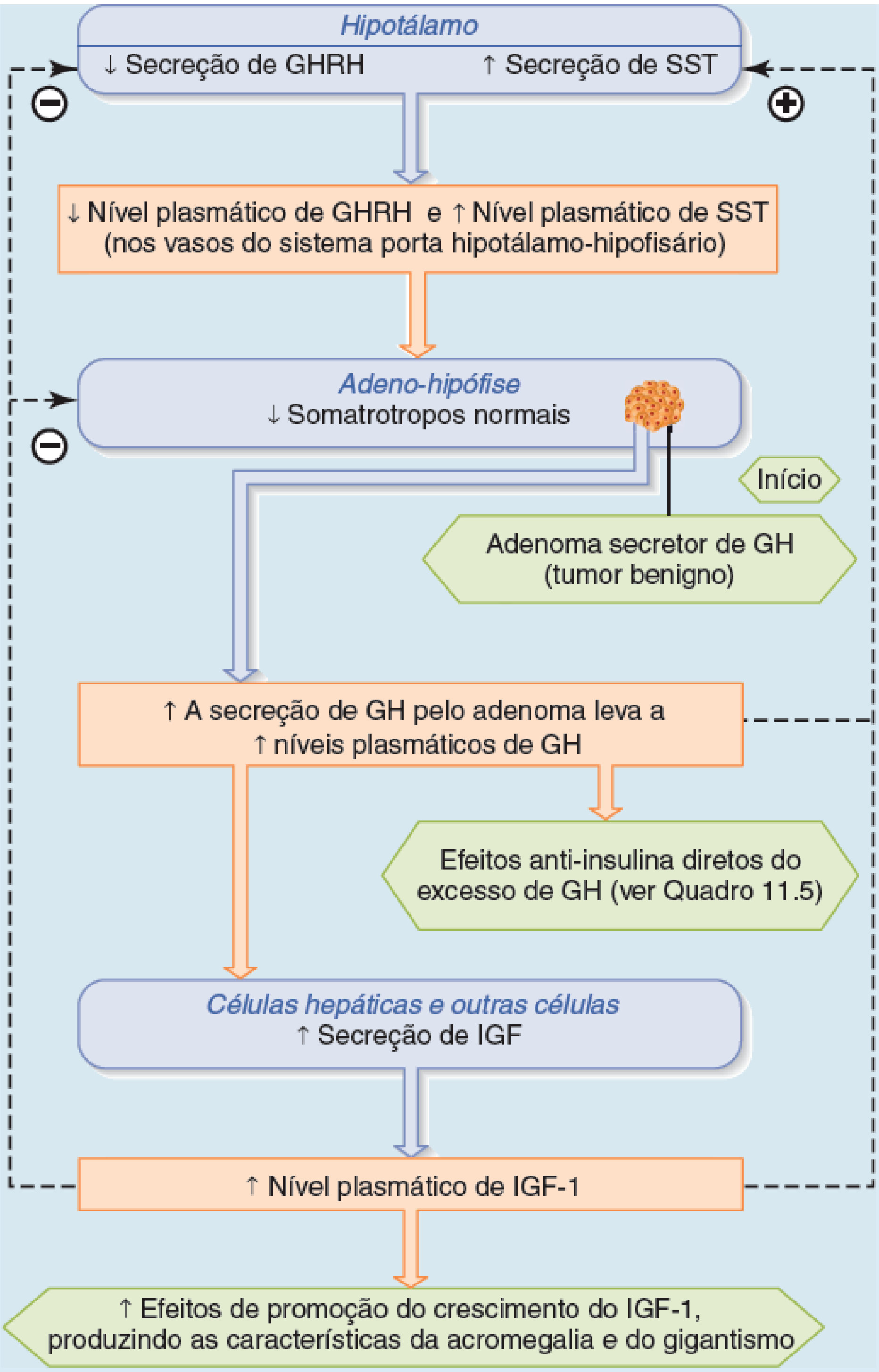


Figura 11.34 Um tumor secretor do hormônio do crescimento causa manifestações de acromegalia e gigantismo por meio dos efeitos diretos do GH e aumentos do IGF-1 induzidos pelo GH. O aumento das concentrações de GH e de IGF-1 leva à supressão dos somatotrofos hipofisários normais (retroalimentação negativa). As células tumorais secretoras de hormônio do crescimento são menos sensíveis à inibição pelo GH e IGF-1 por retroalimentação.

Conforme descrito anteriormente, os adultos continuam produzindo e secretando hormônio do crescimento, mesmo após o crescimento cessar. Isso se deve às ações metabólicas do hormônio do crescimento, além de seus efeitos sobre o crescimento. As principais ações do hormônio do crescimento no metabolismo consistem em aumentar os níveis de glicose e de ácidos graxos no sangue e em diminuir a sensibilidade do músculo esquelético e do tecido adiposo à insulina. Por conseguinte, não é surpreendente que um dos estímulos que aumentem as concentrações de hormônio do crescimento no adulto sadio seja a diminuição dos níveis sanguíneos de glicose ou de ácidos graxos. Entretanto, a secreção de hormônio do crescimento durante essas crises metabólicas é transitória; uma vez restaurada a normalidade das concentrações de glicose e de ácidos graxos, os níveis de hormônio do crescimento diminuem para valores basais. Entretanto, na acromegalia, as concentrações de hormônio do crescimento estão quase sempre elevadas. Em consequência, a acromegalia está frequentemente associada a um aumento das concentrações plasmáticas de glicose e de ácidos graxos, alcançando, em alguns casos, os níveis observados no diabetes melito. À semelhança da síndrome de Cushing (aumento dos níveis de cortisol, conforme descrito na Seção D), a presença de níveis cronicamente elevados de hormônio do crescimento pode resultar em sintomas semelhantes aos do diabetes. Isso explica por que nosso paciente apresentava concentrações plasmáticas elevadas de glicose em jejum.

Nosso paciente teve o privilégio de ter um diagnóstico rapidamente estabelecido. Esse estudo de caso ilustra uma das características complexas dos distúrbios endócrinos. A raridade de algumas doenças endócrinas (p. ex., a acromegalia ocorre em aproximadamente 4 indivíduos/milhão), juntamente com o fato de que os

sintomas de determinada doença endócrina podem ser muito variados e de início insidioso, frequentemente leva a um atraso no diagnóstico. Isso significa que, em muitos casos, um paciente é submetido a numerosos exames para doenças mais comuns antes que se estabeleça um diagnóstico de doença endócrina.

Em geral, o tratamento do gigantismo e da acromegalia começa com a retirada cirúrgica do tumor hipofisário. O tecido hipofisário normal residual é então suficiente para manter concentrações basais de hormônio do crescimento. Se o tratamento cirúrgico não for possível ou não for bem-sucedido, o tratamento com análogos da somatostatina de ação longa é algumas vezes necessário. (A Figura 11.34 mostra que a somatostatina é o hormônio hipotalâmico que inibe a secreção de GH.)

Reflita e revise 2

- Que outro fármaco poderia ser utilizado para diminuir os efeitos do excesso de GH? (*Dica:* analise a parte inferior da Figura 11.34.)

Nosso paciente decidiu se submeter à cirurgia. Essa operação resultou em redução dos níveis plasmáticos de hormônio do crescimento e de IGF-1. Com o passar do tempo, vários dos sintomas diminuíram, incluindo as concentrações plasmáticas elevadas de glicose. Entretanto, dentro de 2 anos, as concentrações de hormônio do crescimento e de IGF-1 estavam três vezes acima da faixa normal para a idade do paciente, e uma RM de acompanhamento revelou um novo crescimento do tumor. O paciente, que se recusou a se submeter a uma segunda cirurgia, foi tratado com radioterapia focada para o tumor hipofisário, seguida de administração regular de um análogo da somatostatina. Esse tratamento diminuiu, porém não normalizou por completo as concentrações hormonais. A pressão arterial permaneceu mais alta do que o normal e foi tratada com dois fármacos anti-hipertensivos diferentes (ver Capítulo 12).

Termos clínicos: acromegalia, gigantismo, prognatismo

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1 a 5:Faça a correspondência do hormônio com a sua função ou característica (opções a–e).

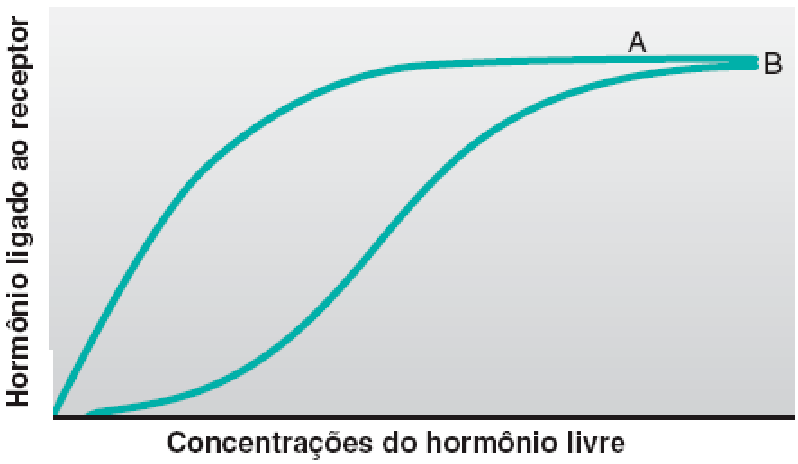
Hormônio:

1. Vasopressina
2. ACTH
3. Ocitocina
4. Prolactina
5. Hormônio luteinizante

Função:

a. Trópico para o córtex suprarrenal
b. É controlado por um hormônio do hipotálamo derivado de aminas
c. Antidiurese
d. Estimulação da produção de testosterona
e. Estimulação das contrações uterinas durante o trabalho de parto

6. Na figura seguinte, que hormônio (A ou B) liga-se ao receptor X com maior afinidade?



7. O que *não* constitui um sintoma da doença de Cushing?
   a. Pressão arterial elevada

b. Perda óssea
c. Supressão da função imune
d. Bócio
e. Hiperglicemia (aumento do nível de glicemia)

8. Tremores, nervosismo e aumento da frequência cardíaca podem ser sintomas de:
   a. Aumento da ativação do sistema nervoso simpático.
   b. Secreção excessiva de epinefrina pela medula suprarrenal.
   c. Hipertireoidismo.
   d. Hipotireoidismo.
   e. Respostas a, b e c estão corretas.

9. Qual das seguintes opções pode teoricamente resultar em baixa estatura?
   a. Tumor hipofisário produzindo hormônio tireoestimulante em excesso.
   b. Mutações que resultam em receptores inativos de IGF-1.
   c. Início tardio da puberdade.
   d. Diminuição das concentrações hipotalâmicas de somatostatina.
   e. Nível plasmático normal de GH, porém com retroalimentação diminuída do GH sobre o GHRH.

10. Escolha a afirmativa correta.
   a. Durante épocas de estresse, o cortisol atua como hormônio anabólico nos tecidos muscular e adiposo.
   b. A deficiência de hormônio tireoidiano resulta em aumento das concentrações celulares das bombas de Na^+/K^+ ATPase nos tecidos-alvo.
   c. A neuro-hipófise está conectada ao hipotálamo por meio de vasos portais longos.
   d. A insuficiência suprarrenal frequentemente resulta em elevação da pressão arterial e concentrações plasmáticas aumentadas de glicose.
   e. A falta de iodeto na dieta não tem nenhum efeito significativo sobre a concentração de hormônio tireoidiano circulante durante pelo menos várias semanas.

11. Uma concentração plasmática de Ca^{2+} mais baixa do que o normal provoca
   a. Aumento da 25-OH D mediado pelo PTH.
   b. Diminuição na atividade da 1-hidroxilase renal.
   c. Diminuição na excreção urinária de Ca^{2+}.
   d. Diminuição da reabsorção óssea.
   e. Aumento na liberação de vitamina D da pele.

12. Qual das seguintes opções *não* é compatível com hiperparatireoidismo primário?
   a. Hipercalcemia
   b. Níveis plasmáticos elevados de 1,25-$(OH)_2D$
   c. Excreção urinária aumentada de íons fosfato
   d. Diminuição da reabsorção óssea de Ca^2
   e. Aumento da reabsorção de Ca^{2+} nos rins

Verdadeiro ou falso

13. A T_4 constitui a principal forma circulante de hormônio tireoidiano, porém é menos ativa do que a T_3.

14. A acromegalia está habitualmente associada a hipoglicemia e hipotensão.

15. O hormônio tireoidiano e o cortisol são ambos permissivos para as ações da epinefrina.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Em um animal de laboratório, são seccionadas as fibras pré-ganglionares simpáticas para a medula suprarrenal. O que ocorre com a concentração plasmática de epinefrina em repouso e durante o estresse? *Dica:* consultar a Figura 11.12 para ajuda.

2. Durante a gravidez, ocorre aumento na produção hepática e, consequentemente, na concentração plasmática da principal proteína plasmática de ligação do hormônio tireoidiano. Isso desencadeia uma sequência de eventos que envolvem retroalimentação, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de T_3, porém sem sinal de hipertireoidismo. Descreva a sequência de eventos. *Dica:* consultar a equação na Seção 11.3 e a Figura 11.22.

3. Uma criança apresenta os seguintes sintomas: deficiência de crescimento, ausência de desenvolvimento sexual, diminuição na capacidade de responder ao estresse. Qual é a causa mais provável de todos esses sintomas? *Dica:* consultar a Figura 11.15.

4. Se todas as conexões neurais entre o hipotálamo e a hipófise abaixo da eminência mediana fossem interrompidas, que hormônios hipofisários teriam a sua secreção afetada? Que hormônios hipofisários não seriam afetados? *Dica:* partir da pressuposição de que as veias porta não estejam lesionadas e consultar as Figuras 11.12, 11.13 e 11.17.

5. Tipicamente, um anticorpo contra determinado peptídio combina-se com esse, tornando-o não funcional. Se fosse administrado um anticorpo contra a somatostatina a um animal, que hormônio da adeno-hipófise teria a sua secreção alterada e em que direção? *Dica:* consultar a Figura 11.28.

6. Um paciente teve um grande segmento do intestino delgado retirado, em virtude de doença inflamatória intestinal. O que se espera que possa ocorrer com a secreção de PTH nessa circunstância? *Dica:* consultar a Figura 11.31.

7. Uma mulher está recebendo doses muito altas de um glicocorticoide sintético para tratamento de artrite. O que ocorre com a sua secreção de cortisol? *Dica:* consultar a Figura 11.24.

8. Foi constatado que um indivíduo com sintomas de hipotireoidismo (*i. e.*, lentidão e intolerância ao frio) apresenta concentrações plasmáticas anormalmente baixas de T_4, T_3 e TSH. Após uma injeção de TRH, observa-se um aumento nas concentrações plasmáticas de todos os três hormônios. Que local do defeito leva ao hipotireoidismo? *Dica:* consultar a Figura 11.22.

9. Um recém-nascido a termo é anormalmente pequeno. Isso se deve mais provavelmente a uma deficiência de hormônio do crescimento, deficiência dos hormônios tireoidianos ou nutrição deficiente durante a vida fetal? *Dica:* consultar as Seções 11.18 e 11.19. Lembrar que o controle do crescimento fetal é muito diferente do controle do surto de crescimento na puberdade.

10. Por que a administração de androgênios para estimular o crescimento em um menino de 12 anos de idade com baixa estatura é contraproducente? *Dica:* consultar o Quadro 11.6.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Revendo os Quadros 11.3, 11.4 e 11.5, explique como determinadas ações da epinefrina, do cortisol e do hormônio do crescimento ilustram, em parte, o princípio geral de fisiologia segundo o qual *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.*

2. Outro princípio de fisiologia afirma que *a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela.* A estrutura da glândula tireoide é muito diferente daquela de outras glândulas endócrinas. De que maneira a estrutura dessa glândula está relacionada com a sua função?

3. *A homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência.* De que maneira o paratormônio, o ADH e o hormônio tireoidiano contribuem para a homeostasia? Qual poderia ser a consequência de ter muito pouco de cada um desses hormônios?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 11.3 Com o armazenamento de grandes quantidades de hormônio em uma célula endócrina, a concentração plasmática do hormônio pode aumentar dentro de segundos quando a célula for estimulada. Essas respostas rápidas podem ser de importância crítica para uma resposta apropriada a um desafio à homeostasia. O acondicionamento de peptídios dessa maneira também impede sua degradação intracelular.

Figura 11.5 Como os hormônios esteroides derivam do colesterol, eles são lipofílicos. Em consequência, podem sofrer difusão livre através das bicamadas lipídicas, incluindo as que constituem as vesículas secretoras. Por conseguinte, uma vez sintetizado, o hormônio esteroide difunde-se para fora da célula.

Figura 11.9 Uma explicação para os sintomas dessa paciente pode ser a elevação de seus níveis circulantes de hormônio tireoidiano. Isso poderia ocorrer se houvesse estimulação excessiva da glândula tireoide, graças, por exemplo, à presença de doença da tireoide. As concentrações elevadas de hormônio tireoidiano provocariam uma potencialização ainda maior das ações da epinefrina, o que iria aparecer como se essa paciente tivesse concentrações excessivas de epinefrina.

Figura 11.12 Esta figura demonstra como o sistema nervoso central (encéfalo e medula espinal) constitui a fonte do fluxo aferente de informações que controla muitos sistemas hormonais, os quais, por sua vez, regulam numerosos processos homeostáticos. Por exemplo, o sistema nervoso central está envolvido no controle (1) da função circulatória e metabólica por meio da liberação de epinefrina pela medula suprarrenal (Capítulos 12 e 16); (2) da função gastrintestinal por meio de impulsos dos gânglios autônomos para células endócrinas existentes no intestino (Capítulo 15); e (3) de crescimento, reprodução, homeostasia dos íons e da água, função imune e outros processos homeostáticos por meio da liberação de hormônios da adeno-hipófise e da neuro-hipófise (este capítulo, bem como os Capítulos 14, 17 e 18). Isso possibilita uma resposta consistente por todo o corpo a ameaças à homeostasia enviadas por informações aferentes de todo o corpo para o sistema nervoso central, onde a informação é interpretada, e uma resposta adequada é gerada.

Figura 11.13 Como o volume de sangue no qual são secretados os hormônios hipofisiotrópicos é bem menor do que seria o caso se fossem secretados na circulação geral do corpo, a quantidade absoluta de hormônio necessária para obter uma determinada concentração é muito menor. Isso significa que as células do hipotálamo só precisam sintetizar uma quantidade muito pequena de hormônio hipofisiotrópico para alcançar concentrações fisiologicamente ativas nos vasos sanguíneos portais (*i.*

e., capazes de ativar os receptores nas células hipofisárias). Isso possibilita um controle rigoroso da adeno-hipófise por um número muito pequeno de neurônios distintos dentro do hipotálamo.

Figura 11.21 O iodo não é amplamente encontrado nos alimentos; na ausência de sal iodado, é possível haver uma deficiência aguda ou crônica de iodo na dieta. O coloide possibilita um armazenamento a longo prazo da tireoglobulina iodada, que pode ser utilizada durante épocas em que a ingestão dietética de iodo está reduzida ou ausente.

Figura 11.24 Haveria um aumento nas concentrações plasmáticas de cortisol. Isso resultaria em diminuição das concentrações de ACTH no sangue sistêmico e das concentrações de CRH no sangue venoso porta, graças a um aumento da retroalimentação negativa na hipófise e no hipotálamo, respectivamente. Ocorreria uma redução de tamanho (atrofia) da glândula suprarrenal direita, em consequência da diminuição nas concentrações de ACTH (estimulação "trófica" reduzida do córtex suprarrenal).

Figura 11.28 Observe, na figura, que a diminuição dos níveis plasmáticos de glicose resulta em aumento nas concentrações de hormônio do crescimento. Isso faz sentido, visto que uma das ações metabólicas do hormônio do crescimento consiste em aumentar os níveis de glicemia. Seguindo o mesmo raciocínio, deve-se esperar que um *aumento* do nível de glicemia devido a qualquer causa, incluindo uma infusão intravenosa, conforme descrito aqui, irá *diminuir* as concentrações circulantes de hormônio do crescimento.

Figura 11.31 A resposta à hipocalcemia é um exemplo excelente de como as respostas de diferentes sistemas orgânicos atuam em conjunto para restaurar a homeostasia. Neste caso, o sensor para a diminuição do Ca^{2+} no plasma está localizado em células das glândulas paratireoides. A diminuição do Ca^{2+} aumenta a síntese e a liberação de paratormônio (PTH) por essas células. Por sua vez, o PTH coordena uma resposta de vários sistemas orgânicos para restaurar os níveis plasmáticos normais de Ca^{2+}. Isso inclui efeitos diretos do PTH sobre o osso para aumentar a reabsorção (recuperação) de Ca^{2+} de seus locais de armazenamento e sobre os rins para reduzir ao máximo a perda de Ca^{2+} na urina, bem como para estimular a produção de 1,25-$(OH)_2D$ (o produto final ativo da via da vitamina D). Em seguida, a 1,25-$(OH)_2D$ estimula um aumento da absorção de Ca^{2+} pelo intestino delgado. Dessa maneira, o aumento na retenção efetiva de Ca^{2+} para restaurar os níveis plasmáticos normais de Ca^{2+} é coordenado pelas ações combinadas dos sistemas endócrino, digestório, musculoesquelético e urinário.

Figura 11.32 A atividade da 1-hidroxilase irá estimular a conversão da 25-OH em 1,25-$(OH)_2D$ nos próprios granulomas; em seguida, a 1,25-$(OH)_2D$ sofre difusão para fora das células do granuloma e entra no plasma, resultando em aumento da absorção de Ca^{2+} pelo trato gastrintestinal. Isso irá aumentar o nível plasmático de Ca^{2+}, o que, por sua vez, irá suprimir a produção de paratormônio; em consequência, ocorrerá redução nas concentrações plasmáticas de paratormônio. Trata-se de uma forma de hipoparatireoidismo secundário.

CAPÍTULO

12 Fisiologia Cardiovascular

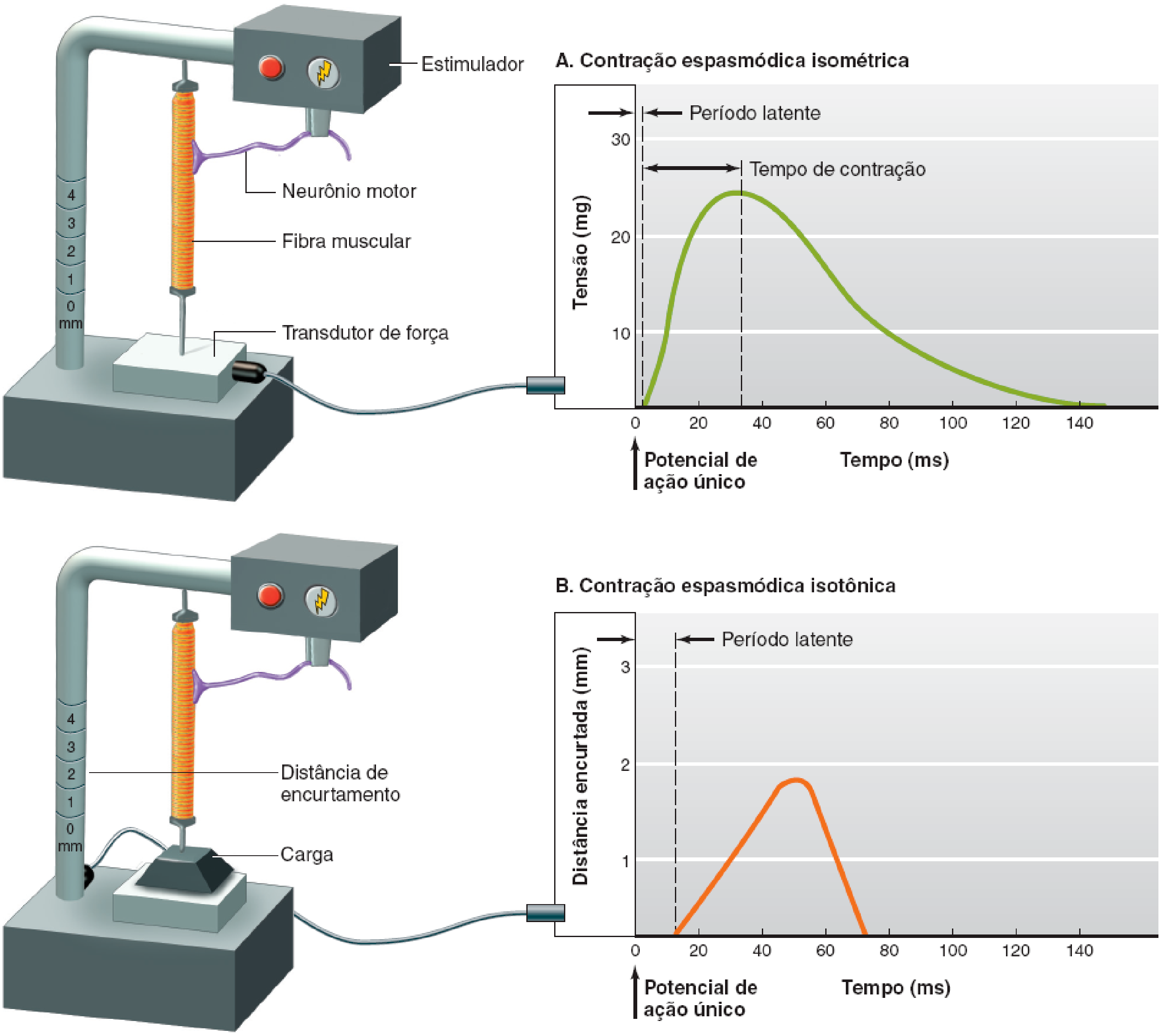


Imagem de angiografia colorida das artérias coronárias.

Seção A ■ Visão Geral do Sistema Circulatório

Quando se ultrapassa uma distância correspondente a alguns diâmetros celulares, o movimento aleatório de substâncias de uma região de maior concentração para outra de menor concentração (difusão) é demasiado lento para atender às necessidades metabólicas das células. Em consequência, os grandes corpos multicelulares necessitam de um sistema orgânico para transportar moléculas e outras substâncias rapidamente por longas distâncias entre células, tecidos e órgãos. Esse processo é realizado pelo **sistema circulatório** (também conhecido como **sistema cardiovascular**), que é composto de uma bomba (o **coração**), de um conjunto de tubos interconectados (**vasos sanguíneos** ou **sistema vascular**) e de um tecido conjuntivo líquido, contendo água, solutos e células, que preenche esses tubos (o **sangue**). No Capítulo 9, foram descritos os mecanismos detalhados pelos quais as células cardíacas e as células musculares lisas encontradas no coração e nas paredes dos vasos sanguíneos, respectivamente, sofrem contração e geram força. Neste capítulo, iremos aprender como essas contrações criam pressões e movem o sangue dentro do sistema circulatório.

Os princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1 estão ricamente representados neste capítulo. Na Seção A, serão descritas as relações entre pressão arterial, fluxo sanguíneo e resistência ao fluxo sanguíneo, uma ilustração clássica do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. O princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela –, é evidente em todo o capítulo; como exemplo, veremos como as estruturas de diferentes tipos de vasos sanguíneos determinam a sua participação na troca de líquidos, na regulação da pressão arterial ou no fornecimento de um reservatório de sangue (Seção C). O princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição, é exemplificado pela regulação hormonal e neural do diâmetro dos vasos sanguíneos e do volume de sangue (Seções C e D), bem como pelos mecanismos opostos que produzem e dissolvem os coágulos sanguíneos (Seção F). As Seções D e E explicam como a regulação da pressão arterial exemplifica que a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência, que constitui ainda outro princípio geral de fisiologia. Por fim, diversos exemplos demonstram o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras; por exemplo, os sistemas circulatório e urinário atuam em conjunto para controlar a pressão arterial, o volume sanguíneo e o equilíbrio do sódio. ■

12.1 Componentes do sistema circulatório

Iremos começar com uma visão geral dos componentes do sistema circulatório e uma descrição de alguns dos fatores físicos que determinam a sua função.

Sangue

O sangue é composto por **elementos figurados** (células e fragmentos celulares) suspensos em um líquido denominado **plasma**. No plasma, estão dissolvidos numerosos nutrientes, proteínas, produtos de degradação metabólica e outras moléculas transportadas entre sistemas de órgãos. As células incluem os **eritrócitos** (hemácias) e os **leucócitos** (glóbulos brancos), bem como as **plaquetas**, que são fragmentos celulares. Mais de 99% das células do sangue consistem nos eritrócitos, que transportam oxigênio aos tecidos e dióxido de carbono a partir dos tecidos. Os leucócitos protegem o organismo contra a infecção e o câncer, enquanto as plaquetas atuam na coagulação sanguínea. O movimento constante do sangue mantém todas as células dispersas pelo plasma.

O **hematócrito** é definido como a porcentagem do volume de sangue ocupada pelos eritrócitos. O hematócrito é medido por meio de centrifugação (rotação em alta velocidade) de uma amostra de sangue. Os eritrócitos são forçados para o fundo do tubo de ensaio, e o plasma permanece na parte superior, enquanto os leucócitos e as plaquetas formam uma camada muito fina entre os dois, denominada creme leucocitário (**Figura 12.1**). O hematócrito normal é de aproximadamente 45% nos homens e 42% nas mulheres.

O volume de sangue em um indivíduo de 70 kg é de aproximadamente 5,5 ℓ. Se considerarmos um hematócrito de 45%, então:

$$\text{Volume eritrocitário} = 0{,}45 \times 5{,}5\ \ell = 2{,}5\ \ell$$

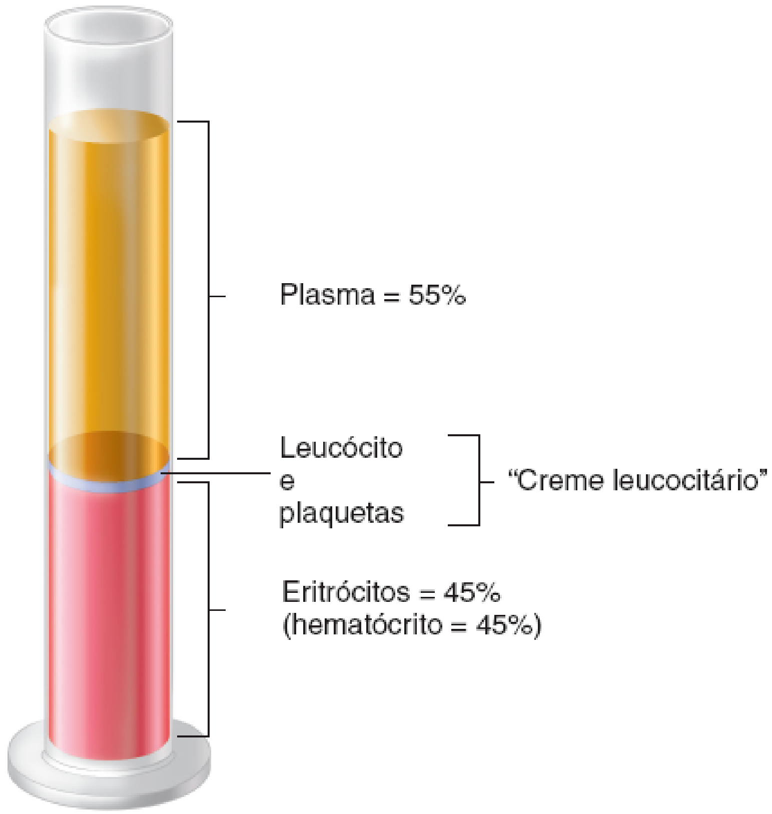


Figura 12.1 Determinação do hematócrito por centrifugação. Os valores mostrados são típicos de um homem saudável. Devido à presença de uma fina camada de leucócitos e plaquetas entre o plasma e os eritrócitos, o valor para o plasma é, na realidade, ligeiramente abaixo de 55%.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Calcular o hematócrito de um indivíduo com volume plasmático de 3 ℓ e volume sanguíneo total de 4,5 ℓ.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Como o volume ocupado pelos leucócitos e pelas plaquetas é habitualmente insignificante, o volume plasmático é igual à diferença entre o volume sanguíneo e o volume dos eritrócitos; por conseguinte, em nosso indivíduo de 70 kg:

$$\text{Volume plasmático} = 5{,}5\ \ell - 2{,}5\ \ell = 3{,}0\ \ell$$

Plasma

O plasma consiste em um grande número de substâncias orgânicas e inorgânicas dissolvidas em água. No Apêndice C, pode-se encontrar uma lista das principais substâncias dissolvidas no plasma, com suas concentrações típicas.

As **proteínas plasmáticas** constituem a maior parte dos solutos do plasma em peso. Seu papel, que consiste em exercer uma pressão osmótica para favorecer a absorção de líquido extracelular para dentro dos capilares, será descrito na Seção C deste capítulo. As proteínas plasmáticas podem ser classificadas em três grandes grupos: **albuminas**, **globulinas** e **fibrinogênio**. As duas primeiras desempenham muitas funções que se sobrepõem, discutidas nas seções relevantes em várias partes do livro. As albuminas são as proteínas plasmáticas mais abundantes dos três grupos e são sintetizadas pelo fígado. O fibrinogênio atua na coagulação, que é discutida de modo detalhado na Seção F deste capítulo. O **soro** refere-se ao plasma do qual são removidos o fibrinogênio e outras proteínas envolvidas na coagulação. Além das proteínas, o plasma contém nutrientes, produtos de degradação metabólica, hormônios e uma variedade de eletrólitos minerais, incluindo Na^+, K^+, Cl^- e outros eletrólitos.

Células sanguíneas

Todas as células do sangue originam-se de uma única população de células, denominadas **células-tronco hematopoéticas pluripotentes**, que são células indiferenciadas capazes de dar origem a precursores (progenitores) de qualquer uma das diferentes células sanguíneas (**Figura 12.2**). Quando uma célula-tronco pluripotente se divide, a primeira descendência produz células precursoras dos linfócitos da medula óssea, as quais dão origem aos linfócitos, ou células-tronco "comprometidas", os progenitores de todas as outras variedades. As células-tronco comprometidas diferenciam-se ao longo de uma única via – por exemplo, em eritrócitos (hemácias).

Eritrócitos. A principal função dos eritrócitos consiste no transporte de gases; essas células transportam o oxigênio inspirado pelos pulmões e o dióxido de carbono produzido pelas células. Os eritrócitos contêm grandes quantidades da proteína **hemoglobina**, com a qual o oxigênio e o dióxido de carbono se combinam de modo reversível. O oxigênio liga-se aos átomos de ferro (Fe^{2+}) nas moléculas de hemoglobina. A concentração média de hemoglobina é de 14 g/100 mℓ de sangue nas mulheres e de 15,5 g/100 mℓ nos homens. O Capítulo 13 irá descrever detalhadamente a estrutura e as funções da hemoglobina.

Os eritrócitos fornecem um exemplo excelente do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela. Essas células têm a forma de um disco bicôncavo – isto é, um disco mais espesso nas bordas do que no centro, lembrando uma rosquinha com uma depressão central em cada lado, em lugar de um orifício (**Figura 12.3**). Esse formato e o seu pequeno tamanho (7 μm de diâmetro) conferem aos eritrócitos uma elevada razão entre área de superfície e volume, de modo que o oxigênio e o dióxido de carbono podem sofrer rápida difusão para dentro e para fora da célula.

Os eritrócitos são produzidos na parte interna e de consistência mole de determinados ossos, denominada **medula óssea**, especificamente, medula óssea vermelha. Com o processo de diferenciação, os precursores eritrocitários produzem hemoglobina; entretanto, essas células acabam perdendo seus núcleos e organelas – os elementos envolvidos na síntese de proteínas (ver Figura 12.2). Os eritrócitos jovens na medula óssea ainda contêm alguns ribossomos, que produzem uma aparência semelhante a uma rede (reticular) quando tratados com corantes especiais, uma aparência que dá a esses eritrócitos jovens o nome de **reticulócitos**. Normalmente, os eritrócitos perdem esses ribossomos cerca de 1 dia após deixar a medula óssea, de modo que os reticulócitos constituem apenas cerca de 1% dos eritrócitos circulantes. Entretanto, na presença de uma produção anormalmente rápida de eritrócitos, pode-se encontrar um número muito maior de reticulócitos no sangue, e esse achado pode ser clinicamente útil.

Como os eritrócitos carecem de núcleos e da maioria das organelas, eles não podem se reproduzir nem manter a sua estrutura normal por muito tempo. O tempo de sobrevida médio de um eritrócito é de aproximadamente 120 dias, o que significa que quase 1% dos eritrócitos é destruído e deve ser substituído a cada dia. Isso representa 250 bilhões de células por dia! A destruição dos eritrócitos lesionados ou que estão morrendo ocorre normalmente no baço e no fígado. Conforme descrito posteriormente, a maior parte do ferro liberado no processo é conservada. O principal produto de degradação da hemoglobina é a **bilirrubina**, que retorna à circulação e confere ao plasma a sua cor amarelada característica (o destino da bilirrubina será descrita no Capítulo 15).

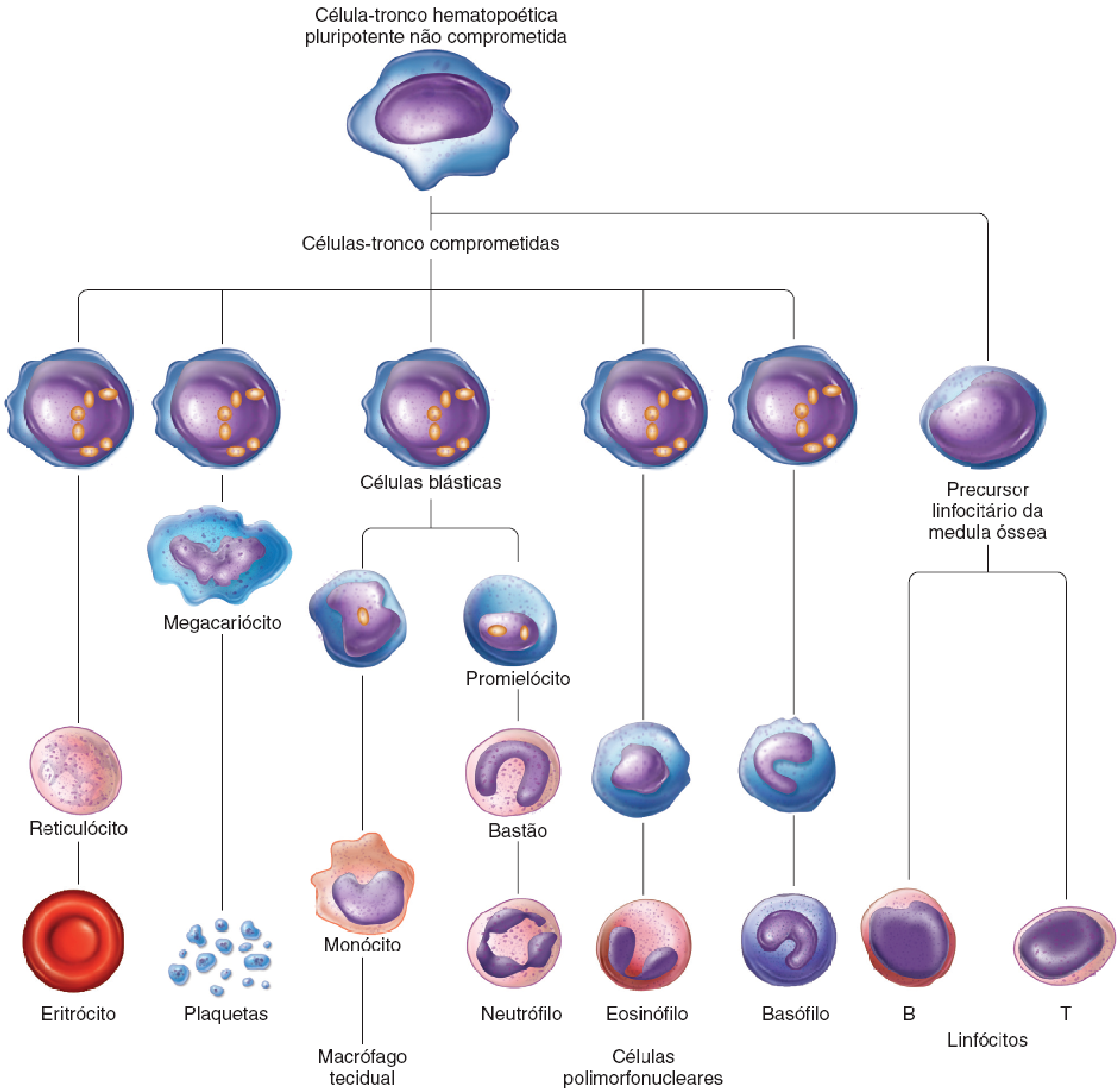


Figura 12.2 Produção das células sanguíneas pela medula óssea. Os nomes de vários tipos celulares mostrados não são descritos no texto.

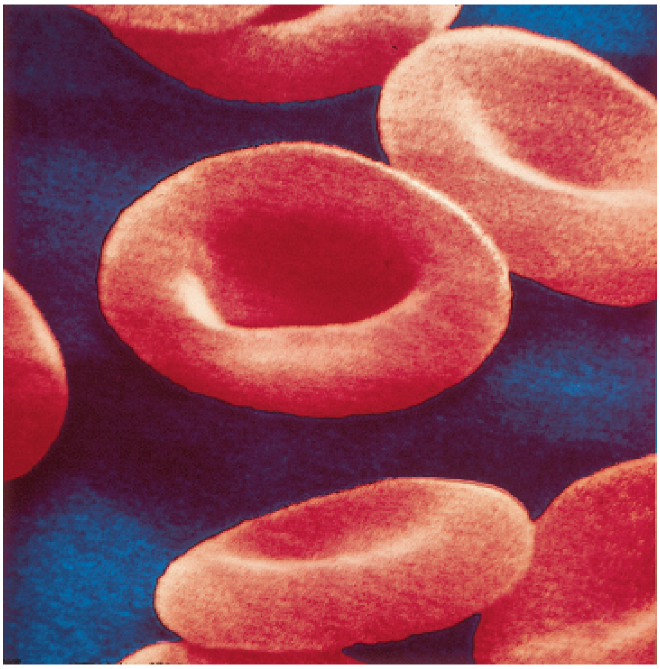


Figura 12.3 Micrografia eletrônica de varredura colorida dos eritrócitos humanos (5.000×).

São necessárias várias substâncias para a produção de eritrócitos saudáveis, incluindo ferro, vitaminas e hormônios.

Ferro. O ferro é o elemento ao qual o oxigênio se liga em uma molécula de hemoglobina dentro do eritrócito. Ocorre perda de pequenas quantidades de ferro do corpo por meio da urina, das fezes, do suor e das células descamadas da pele. As mulheres perdem uma quantidade adicional no sangue menstrual. Para manter o balanço do ferro, a quantidade de ferro perdida do corpo precisa ser substituída pela ingestão de alimentos contendo ferro. As fontes particularmente ricas em ferro incluem carne, fígado, mariscos, gema de ovo, feijão, nozes e cereais. Uma alteração significativa no balanço do ferro pode resultar em ***deficiência de ferro***, levando à produção inadequada de hemoglobina ou a um excesso de ferro no corpo (***hemocromatose***), que resulta em depósitos anormais de ferro e dano a vários órgãos, incluindo o fígado, o coração, a hipófise, o pâncreas e as articulações.

O controle homeostático do balanço do ferro reside principalmente no epitélio intestinal, que absorve ativamente o ferro presente nos alimentos ingeridos. Em condições normais, apenas uma pequena fração do ferro ingerido é absorvida. Todavia, essa fração é aumentada ou diminuída por meio de um processo de retroalimentação negativa, dependendo do estado de balanço do ferro no corpo – quanto mais ferro no organismo, menor a absorção do ferro ingerido (esse mecanismo será descrito no Capítulo 15).

O corpo possui uma considerável reserva de ferro, principalmente no fígado, onde está ligado a uma proteína denominada **ferritina**. A ferritina atua como tampão contra a deficiência de ferro. Cerca de 50% do ferro corporal total encontram-se na hemoglobina, enquanto 25% ocorrem em outras proteínas contendo heme (principalmente os citocromos) nas células do corpo e 25% estão na ferritina hepática.

A reciclagem do ferro é muito eficiente. À medida que os eritrócitos velhos são destruídos no baço (e no fígado), o ferro é liberado no plasma e ligado a uma proteína plasmática de transporte de ferro, denominada **transferrina**. A transferrina fornece quase todo esse ferro à medula óssea para que seja incorporado em novos eritrócitos. A recirculação do ferro eritrocitário é muito importante, visto que envolve 20 vezes mais ferro por dia do que aquele absorvido e excretado pelo corpo.

Ácido fólico e vitamina B_{12}. O **ácido fólico**, que é uma vitamina encontrada em grandes quantidades em vegetais folhosos, levedura e fígado, é necessário para a síntese da base nucleotídica, a timina. Por conseguinte, é essencial para a formação do DNA e a divisão normal das células. Quando essa vitamina não está presente em quantidades adequadas, ocorre comprometimento da divisão celular em todo corpo, porém de modo mais notável nas células de rápida proliferação, incluindo os precursores eritrocitários. Em consequência, ocorre menor produção de eritrócitos na presença de deficiência de ácido fólico.

A produção de números normais de eritrócitos também exige quantidades extremamente pequenas (um milionésimo de grama por dia) de uma molécula contendo cobalto, a **vitamina B_{12}** (também denominada cobalamina), visto que essa vitamina é necessária para a ação do ácido fólico. A vitamina B_{12} só é encontrada em produtos animais, e as dietas estritamente vegetarianas podem ser deficientes nessa vitamina. Além disso, a absorção da vitamina B_{12} pelo trato gastrintestinal exige uma proteína, denominada **fator intrínseco**, que é secretado pelo estômago (ver Capítulo 15). Por conseguinte, a falta dessa proteína provoca deficiência de vitamina B_{12}, e a consequente deficiência de eritrócitos é conhecida como ***anemia perniciosa***.

Hormônios. No indivíduo sadio, o volume total de eritrócitos circulantes permanece notavelmente constante, devido a reflexos que regulam a produção dessas células pela medula óssea. Na seção anterior, vimos que o ferro, o ácido fólico e a vitamina B_{12} precisam estar presentes para que ocorra produção normal de eritrócitos ou **eritropoese**. Entretanto, nenhuma dessas substâncias constitui o sinal que regula a taxa de produção.

O controle direto da eritropoese é exercido principalmente por um hormônio, denominado **eritropoetina**, que é secretado no sangue principalmente por um grupo específico de células secretoras de hormônio do tecido conjuntivo nos rins. A eritropoetina atua sobre a medula óssea para estimular a proliferação das células progenitoras dos eritrócitos e a sua diferenciação em eritrócitos maduros.

Em condições normais, a eritropoetina é secretada em pequenas quantidades, que estimulam a medula óssea a produzir eritrócitos em uma velocidade adequada para repor a perda habitual. A taxa de secreção da eritropoetina aumenta acentuadamente acima dos valores basais quando ocorre diminuição no fornecimento de oxigênio aos rins. As situações nas quais isso ocorre incluem bombeamento insuficiente de sangue pelo coração, doença pulmonar, anemia (diminuição no número de eritrócitos ou na concentração de hemoglobina), exercício prolongado e exposição a grandes altitudes. Em consequência do aumento na secreção de eritropoetina, a concentração plasmática de eritropoetina, a produção de eritrócitos e a capacidade de transporte de oxigênio do sangue aumentam. Por conseguinte, o aporte de oxigênio aos tecidos retorna ao normal (**Figura 12.4**). A testosterona, o hormônio sexual masculino, também estimula a liberação de eritropoetina. Isso explica, em parte, o hematócrito mais elevado nos homens do que nas mulheres.

Anemia. Trata-se de uma diminuição na capacidade do sangue de transportar oxigênio, devido (1) a uma diminuição do número total de eritrócitos, tendo, cada um deles, uma quantidade normal de hemoglobina; (2) a uma redução da concentração de hemoglobina por eritrócito; ou (3) a uma combinação de ambos os eventos. A anemia tem uma grande variedade de causas, algumas das quais estão relacionadas no **Quadro 12.1**.

A ***doença falciforme*** (antigamente denominada *anemia falciforme*) é causada por uma mutação genética, que altera um aminoácido na cadeia de hemoglobina. Nos baixos níveis de oxigênio existentes em muitos capilares (os vasos sanguíneos menores), as moléculas de hemoglobina anormais interagem entre si para formar polímeros semelhantes a fibras, que distorcem a membrana do eritrócito e fazem com que a célula assuma o formato de uma foice ou outras formas bizarras. Isso provoca tanto o bloqueio dos capilares, com consequente dano tecidual e dor, quanto a destruição dos eritrócitos deformados, com consequente desenvolvimento de anemia. A doença falciforme é um exemplo de doença que se manifesta integralmente apenas em indivíduos homozigotos para o gene que sofreu mutação (*i. e.*, esses indivíduos possuem duas cópias do gene com mutação, um de cada progenitor). Nos heterozigotos (uma cópia com mutação e um gene normal), os indivíduos são considerados portadores do traço falciforme, o gene normal codifica a hemoglobina normal, enquanto o gene com mutação codifica a hemoglobina normal. Neste caso, os eritrócitos contêm ambos os tipos de hemoglobina, porém os sintomas são apenas observados quando o nível de oxigênio está inusitadamente baixo, conforme observado em grandes altitudes. A persistência da mutação falciforme nos seres humanos ao longo de gerações deve-se ao fato de que os heterozigotos são mais resistentes à ***malária***, uma infecção do sangue causada por um protozoário parasita, que é transmitido por mosquitos em regiões tropicais. Ver o Estudo de Caso Clínico do Capítulo 2 para uma discussão do traço falciforme.

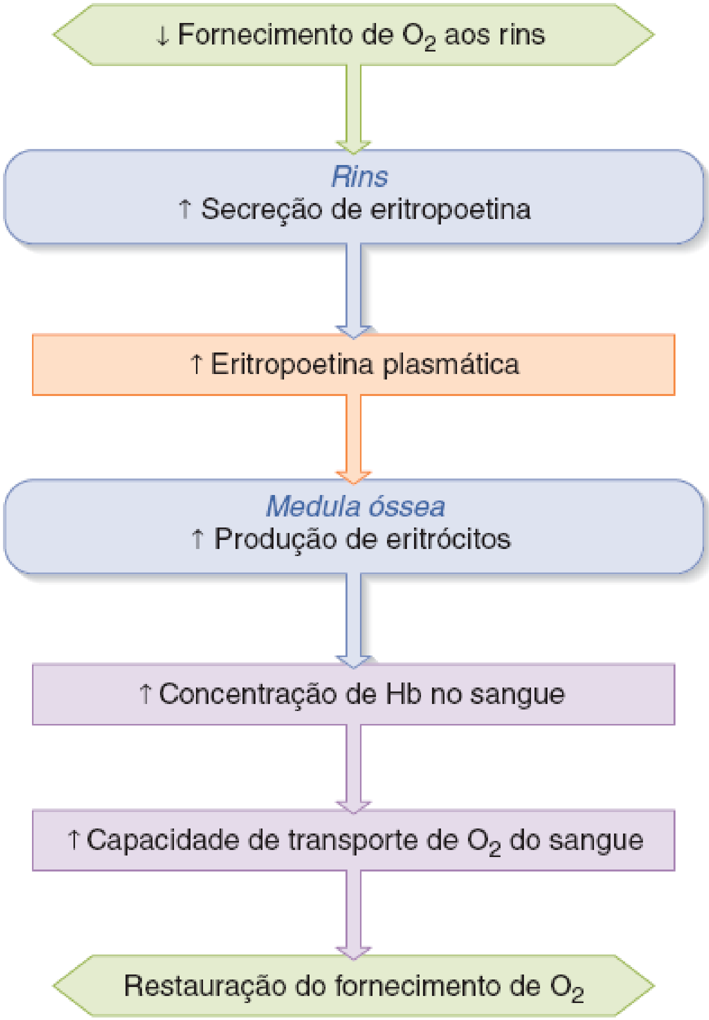


Figura 12.4 A diminuição do fornecimento de oxigênio aos rins aumenta a produção de eritrócitos por meio da secreção aumentada de eritropoetina.

Quadro 12.1	Principais causas de anemia.
Deficiências dietárias de ferro (***anemia ferropriva***, ou ***por deficiência de ferro***), vitamina B_{12} ou ácido fólico	
Insuficiência da medula óssea, devido a agentes tóxicos ou câncer	
Perda de sangue do corpo (hemorragia)	
Secreção inadequada de eritropoetina na doença renal	
Destruição excessiva dos eritrócitos (p. ex., doença falciforme)	

Por fim, existem também condições nas quais há mais eritrócitos do que o normal, uma condição denominada ***policitemia***. Um exemplo, que será descrito no Capítulo 13, é a policitemia que ocorre em residentes de grandes altitudes. Neste caso, o número aumentado de eritrócitos constitui uma resposta adaptativa, visto que ela aumenta a capacidade de transporte de oxigênio do sangue. Entretanto, conforme discutido anteriormente, a elevação do hematócrito aumenta a viscosidade do sangue. Por conseguinte, a policitemia torna o fluxo sanguíneo mais difícil através dos vasos sanguíneos, impondo uma sobrecarga ao coração. O abuso de eritropoetina sintética e a consequente policitemia extrema resultaram em mortes de ciclistas competitivos – um motivo pelo qual esse "*doping* de sangue" é proibido nos esportes.

Leucócitos. Os leucócitos ou glóbulos brancos circulam no sangue e estão entremeados em vários tecidos (ver Figura 12.2). Os leucócitos estão envolvidos nas defesas imunes e incluem os neutrófilos, os eosinófilos, os monócitos, os macrófagos, os basófilos e os linfócitos. Segue uma breve descrição de suas funções, as quais são descritas de modo detalhado no Capítulo 18.

- Os **neutrófilos**, que são fagócitos, constituem os leucócitos mais abundantes. São encontrados no sangue, porém deixam os capilares e entram nos tecidos durante a inflamação. Após o neutrófilo incorporar micróbios, como bactérias, por fagocitose, essas bactérias são destruídas dentro de vacúolos endocitóticos por proteases, compostos oxidantes e proteínas antibacterianas, denominadas **defensinas**. A produção e a liberação de neutrófilos da medula óssea são acentuadamente estimuladas durante o curso de uma infecção
- Os **eosinófilos** são encontrados no sangue e nas superfícies mucosas que revestem os tratos gastrintestinal, respiratório e urinário, onde combatem as invasões por parasitas eucarióticos. Em alguns casos, os eosinófilos atuam por meio da liberação de substâncias químicas tóxicas, que matam os parasitas, e, em outros casos, por meio de fagocitose
- Os **monócitos** são fagócitos que circulam no sangue durante um curto intervalo de tempo, quando então migram para tecidos e órgãos e desenvolvem-se em macrófagos
- Os **macrófagos** estão estrategicamente localizados em áreas onde irão encontrar invasores, incluindo epitélios em contato com o meio externo, como a pele e os revestimentos dos tratos respiratório e digestório. Os macrófagos são grandes fagócitos com capacidade de incorporar vírus e bactérias
- Os **basófilos** são células secretoras. Secretam um fator anticoagulante, denominado heparina, no local de infecção, que ajuda a circulação a fluir pelo local infectado. Os basófilos também secretam histamina, que atrai células de combate contra a infecção e proteínas no local
- Os **linfócitos** compreendem os linfócitos T e B (ver Figura 12.2). Essas células protegem o organismo contra patógenos específicos, incluindo vírus, bactérias, toxinas e células cancerosas. Alguns linfócitos matam diretamente os patógenos, enquanto outros secretam anticorpos na circulação, os quais se ligam às moléculas estranhas e iniciam o processo de sua destruição.

Plaquetas. As plaquetas circulantes são fragmentos celulares anucleados e incolores, que contêm numerosos grânulos que são muito menores do que os eritrócitos. As plaquetas são produzidas quando porções citoplasmáticas de grandes células da medula óssea, denominadas **megacariócitos**, desprendem-se e entram na circulação (ver Figura 12.2). As funções das plaquetas na coagulação sanguínea são descritas posteriormente nesta seção.

Regulação da produção de células sanguíneas. Nas crianças, a medula da maioria dos ossos produz células do sangue. Entretanto, na vida adulta, apenas os ossos do tórax, a base do crânio, as vértebras, a pelve e as extremidades dos ossos dos membros permanecem ativos. No adulto, a medula óssea pesa quase tanto quanto o fígado e produz células em uma enorme velocidade.

A proliferação e a diferenciação das várias células progenitoras é estimulada, em múltiplos pontos, por um grande número de hormônios proteicos e agentes parácrinos, coletivamente denominados **fatores de crescimento hematopoéticos (HGF)**. A eritropoetina é um exemplo de um HGF. Outros HGF estão listados para referência no **Quadro 12.2**. (A nomenclatura pode ser confusa nessa área, visto que os HGF pertencem a uma família geral ainda maior de mensageiros, denominados citocinas, que são descritas no Capítulo 18.)

A fisiologia dos HGF é muito complexa, visto que (1) existem numerosos tipos, (2) qualquer HGF determinado é frequentemente produzido por uma variedade de tipos de células em todo corpo e (3) com frequência, os HGF exercem outras ações, além de estimular a produção de células sanguíneas. Além disso, existem muitas interações dos HGF em determinadas células da medula óssea e processos. Por exemplo, embora a eritropoetina seja o principal fator estimulador da eritropoese, pelo menos 10 outros HGF cooperam nesse processo. Por fim, em vários casos, os HGF não apenas estimulam a diferenciação e a proliferação das células progenitoras, mas também inibem a morte programada (apoptose) habitual dessas células.

Quadro 12.2	Quadro de referência dos principais fatores de crescimento hematopoéticos (HGF).
Nome	**Estimula células progenitoras levando a:**
Eritropoetina	Eritrócitos
Fatores de estimulação de colônias (CSF)	Granulócitos e monócitos

(p. ex., CSF dos granulócitos)	
Interleucinas (exemplo: interleucina 3)	Vários leucócitos
Trombopoetina	Plaquetas (dos megacariócitos)
Fator de células-tronco	Muitos tipos de células sanguíneas

A administração de HGF específico está demonstrando ser de considerável importância clínica. Os exemplos incluem o uso da eritropoetina em indivíduos com deficiência desse hormônio, devido à presença de doença renal, e o uso do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) para estimular a produção de granulócitos em indivíduos cuja medula óssea foi danificada por agentes antineoplásicos.

Fluxo sanguíneo

O rápido fluxo de sangue por todo corpo é produzido por pressões criadas pela ação de bombeamento do coração. Esse tipo de fluxo é conhecido como **fluxo de massa**, visto que todos os constituintes do sangue movem-se juntos. O extraordinário grau de ramificação dos vasos sanguíneos assegura que quase todas as células do corpo estejam pelo menos a uma distância de algumas células dos ramos menores, os capilares. Os nutrientes e os produtos finais do metabolismo movem-se entre o sangue capilar e o líquido intersticial por difusão. Os movimentos entre o líquido intersticial e o interior da célula são realizados por difusão e por transporte mediado através da membrana plasmática.

Em qualquer momento determinado, apenas cerca de 5% do sangue circulante total encontram-se, na realidade, nos capilares. Contudo, são esses 5% que estão desempenhando, em última análise, as funções de todo o sistema circulatório: o suprimento de nutrientes, oxigênio e sinais hormonais e a remoção de produtos finais do metabolismo e outros produtos celulares. Todos os outros componentes do sistema servem para a função global de proporcionar um fluxo sanguíneo adequado através dos capilares.

Circulação

O sistema circulatório forma uma alça fechada, de modo que o sangue bombeado para fora do coração através de um conjunto de vasos retorna ao coração por um conjunto diferente de vasos. Na realidade, existem dois circuitos (**Figura 12.5**), ambos os quais se originam e terminam no coração, que é dividido longitudinalmente em duas metades funcionais. Cada metade do coração contém duas câmaras: uma câmara superior – o **átrio** – e uma câmara inferior – o **ventrículo**. O átrio em cada um dos lados desemboca no ventrículo do mesmo lado, porém não existe habitualmente nenhum fluxo sanguíneo direto entre os dois átrios ou entre os dois ventrículos no coração do adulto saudável.

A **circulação pulmonar** inclui o sangue bombeado do ventrículo direito através dos pulmões e, em seguida, para o átrio esquerdo. Em seguida, o sangue é bombeado através da **circulação sistêmica**, partindo do ventrículo esquerdo através de todos os órgãos e tecidos do corpo – com exceção dos pulmões – e, em seguida, para o átrio direito. Em ambos os circuitos, os vasos que transportam o sangue para fora do coração são denominados **artérias**; os que transportam o sangue dos órgãos e tecidos do corpo de volta ao coração são denominados **veias**.

No circuito sistêmico, o sangue deixa o ventrículo esquerdo por uma única artéria de grande calibre, a **aorta** (ver Figura 12.5). As artérias da circulação sistêmica ramificam-se a partir da aorta, dividindo-se em vasos progressivamente menores. As menores artérias ramificam-se em **arteríolas**, que se ramificam em um número imenso (estimado em 10 bilhões) de vasos muito pequenos, os **capilares**, que se unem para formar vasos de maior diâmetro, as **vênulas**. As arteríolas, os capilares e as vênulas são, em seu conjunto, designados como **microcirculação**.

Na circulação sistêmica, as vênulas unem-se para formar vasos de maior calibre, as veias. As veias provenientes dos vários órgãos e tecidos periféricos unem-se para formar duas veias de grande calibre, a **veia cava inferior**, que coleta o sangue que vem abaixo do coração, e a **veia cava superior**, que coleta o sangue que vem acima do coração (para maior simplicidade, ambas são representadas como um único vaso na Figura 12.5). Essas duas veias fazem o sangue retornar ao átrio direito.

A circulação pulmonar é composta de um circuito semelhante. O sangue deixa o ventrículo direito por uma única artéria de grande calibre, o **tronco pulmonar**, que se divide em duas **artérias pulmonares**, uma que supre o pulmão direito, e a outra, o pulmão esquerdo. Nos pulmões, as artérias continuam se ramificando e conectam-se com arteríolas, levando aos capilares, que se unem em vênulas e, em seguida, em veias. O sangue deixa os pulmões por meio de quatro **veias pulmonares**, que deságuam no átrio esquerdo.

À medida que o sangue flui pelos capilares pulmonares, ele capta o oxigênio que chega aos pulmões pela respiração. Por conseguinte, o sangue nas veias pulmonares, no lado esquerdo do coração, e nas artérias sistêmicas apresenta alto teor de oxigênio. À medida que esse sangue flui através dos capilares dos tecidos e órgãos periféricos, parte desse oxigênio deixa o sangue para entrar nas células e ser utilizado por elas, resultando em menor teor de oxigênio do sangue venoso sistêmico e do sangue arterial pulmonar.

Conforme ilustrado na Figura 12.5, o sangue pode passar das veias sistêmicas para as artérias sistêmicas apenas quando inicialmente bombeado através dos pulmões. Por conseguinte, o sangue que retorna dos órgãos e dos tecidos periféricos do corpo

por meio das veias sistêmicas é oxigenado antes de ser bombeado de volta a eles.

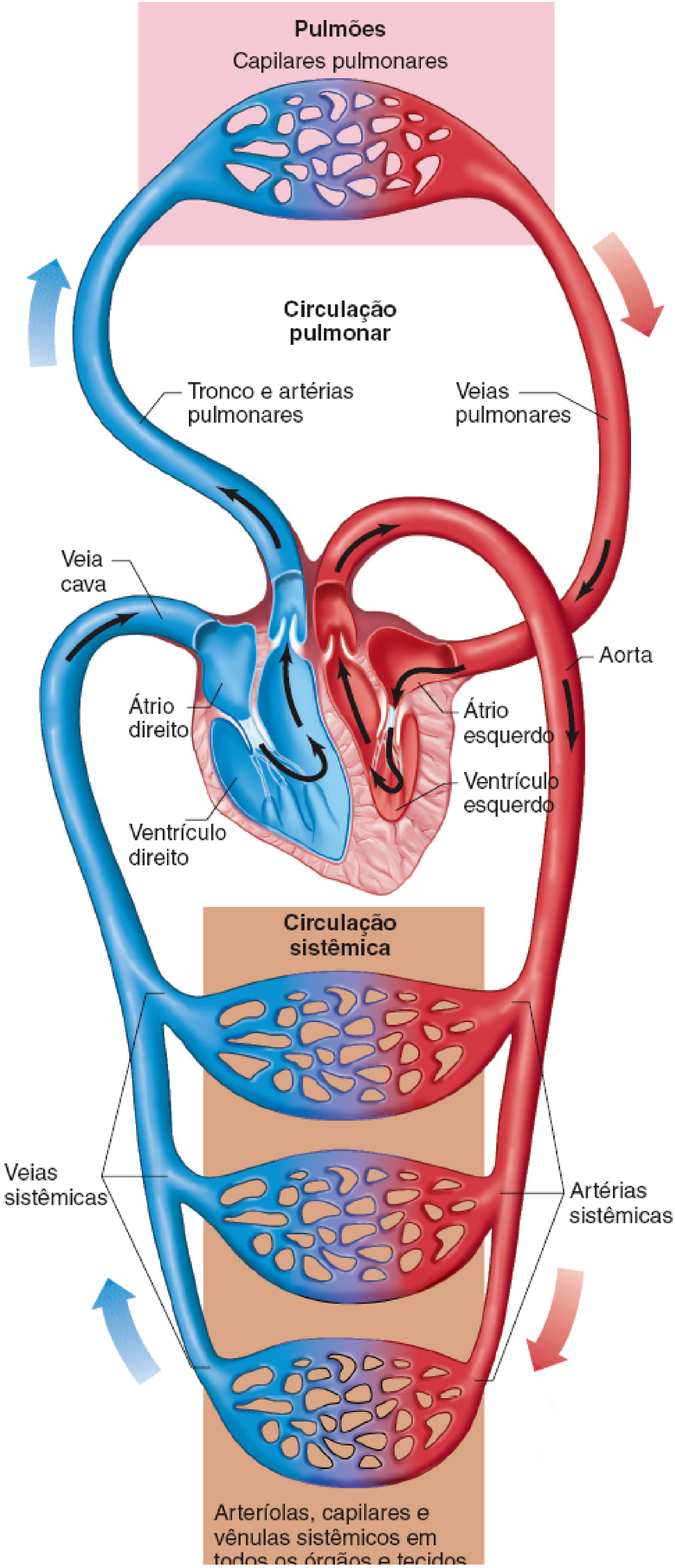




Figura 12.5 As circulações sistêmica e pulmonar. Conforme ilustrado pela mudança de cor de azul para vermelho, o sangue é oxigenado (vermelho) quando flui através dos pulmões e, em seguida, perde parte do oxigênio (de vermelho para azul) à medida que flui através dos outros órgãos e tecidos. O sangue desoxigenado é mostrado em azul por convenção em todo este livro. Na realidade, ele tem uma cor vermelha mais escura ou púrpura. As veias aparecem em azul sob a pele apenas pelo fato de a luz vermelha de comprimento de onda longa ser absorvida pelas células da pele e gordura subcutânea, enquanto a luz azul de comprimento de onda curto é transmitida. Para simplificar, as artérias e as veias que deixam o coração e que entram nele são mostradas como vasos únicos; na realidade, isso é verdadeiro para as artérias, porém existem múltiplas veias pulmonares e duas veias cavas (ver Figura 12.9).

Órgão	Fluxo em repouso (mℓ/min)
Encéfalo	650 (13%)
Coração	215 (4%)
Músculo esquelético	1.030 (20%)
Pele	430 (9%)
Rins	950 (20%)
Órgãos abdominais	1.200 (24%)
Outros	525 (10%)
Total	5.000 (100%)

Figura 12.6 Distribuição do fluxo sanguíneo sistêmico para os vários órgãos e tecidos do corpo em repouso. (Para ver como o fluxo sanguíneo se modifica durante o exercício, examine a Figura 12.64.) Adaptada de Chapman and Mitchell. Fonte: Chapman, C. B., and J. H. Mitchell: *Scientific American*, May 1965.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Prever como o fluxo sanguíneo para essas várias áreas poderia se modificar em um indivíduo em repouso logo após ingerir uma grande refeição.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Observe que os pulmões recebem todo sangue bombeado pelo lado direito do coração, enquanto a ramificação das artérias sistêmicas resulta em um padrão paralelo, de modo que cada um dos órgãos e tecidos periféricos possa receber uma fração do sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo (ver os três leitos capilares mostrados na Figura 12.5). Essa disposição (1) assegura que todos os tecidos sistêmicos recebam sangue recentemente oxigenado e (2) possibilita uma variação independente do fluxo sanguíneo através dos diferentes tecidos, conforme suas atividades metabólicas mudam. Como referência, a **Figura 12.6** apresenta a distribuição típica do sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo em um adulto em repouso.

Por fim, existem algumas exceções ao padrão anatômico habitual descrito nesta seção para a circulação sistêmica – por exemplo, o fígado e a adeno-hipófise. Nesses órgãos, o sangue passa através de dois leitos capilares, dispostos em série e conectados por veias, antes de retornar ao coração. Conforme descrito nos Capítulos 11 e 15, esse padrão é conhecido como **sistema porta**.

12.2 Pressão, fluxo e resistência

Uma importante característica do sistema circulatório é a relação existente entre a pressão arterial, o fluxo sanguíneo e a resistência ao fluxo sanguíneo. Quando aplicados ao sangue, esses fatores são designados, em conjunto, como **hemodinâmica** e eles demonstram o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Em todas as partes do sistema, o fluxo sanguíneo (F) ocorre sempre de uma região de maior pressão para outra de menor pressão. A pressão exercida por qualquer líquido é denominada **pressão hidrostática**, porém essa designação é habitualmente reduzida ao simples termo "pressão" nas descrições do sistema circulatório e denota a força exercida pelo sangue. Essa força é gerada no sangue pela contração do coração, e a sua magnitude varia em torno do sistema por motivos que serão descritos adiante. As unidades para a taxa do fluxo são de volume por unidade de tempo, habitualmente litros por minuto (ℓ/min). As unidades para a diferença de pressão (ΔP) que impulsiona o fluxo são em milímetros de mercúrio (mmHg), visto que, historicamente, a pressão arterial era medida pela determinação da altura capaz de ser alcançada por uma coluna de mercúrio em consequência da pressão arterial. Não é a pressão absoluta em qualquer ponto do sistema circulatório que determina a taxa do fluxo de sangue, mas a diferença de pressão entre os pontos relevantes (**Figura 12.7**).

Entretanto, conhecer apenas a diferença de pressão entre dois pontos não irá lhe fornecer a velocidade do fluxo. Para isso, precisamos também conhecer a **resistência** (***R***) ao fluxo – isto é, a dificuldade que o sangue tem para fluir entre dois pontos em qualquer diferença de pressão. A resistência é a medida do atrito que impede o fluxo. A equação básica que relaciona essas variáveis é a seguinte:

$$F = \Delta P/R \qquad \textbf{(12.1)}$$

A taxa do fluxo é diretamente proporcional à diferença de pressão entre dois pontos e inversamente proporcional à resistência. Essa equação aplica-se não apenas ao sistema circulatório, mas também a qualquer sistema em que haja um líquido ou ar se movendo por meio de fluxo de massa (p. ex., nos sistemas urinário e respiratório).

A resistência não pode ser medida diretamente, porém pode ser calculada a partir da medida direta de F e ΔP. Por exemplo, na Figura 12.7, a resistência em ambos os tubos pode ser calculada da seguinte maneira:

$$90 \text{ mmHg} \div 10 \text{ m}\ell/\text{min} = 9 \text{ mmHg/m}\ell/\text{min}$$

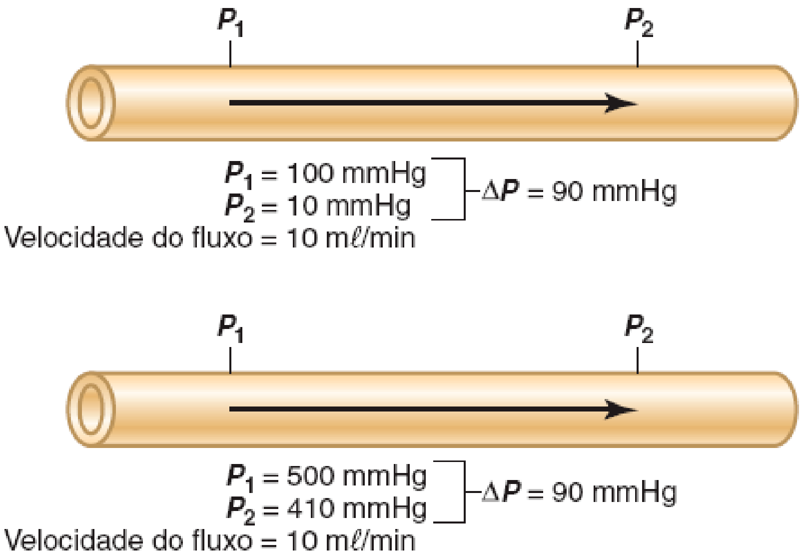


Figura 12.7 O fluxo entre dois pontos dentro de um tubo é proporcional à diferença de pressão entre os pontos. Os fluxos nesses dois tubos idênticos são os mesmos (10 mℓ/min), visto que as *diferenças* de pressão são as mesmas. As setas mostram a direção do fluxo sanguíneo.

Esse exemplo ilustra como a resistência pode ser calculada; entretanto, o que determina, na realidade, a resistência? Um determinante da resistência é uma propriedade dos líquidos conhecida como **viscosidade**, que é uma função do atrito entre moléculas de um líquido que está fluindo; quanto maior o atrito, maior a viscosidade. Os outros determinantes da resistência são o comprimento e o raio do tubo através do qual o líquido está fluindo, visto que essas características afetam a área de superfície dentro do tubo e, portanto, determinam a extensão de contato entre o líquido em movimento e a parede imóvel do tubo. A equação seguinte define as contribuições desses três determinantes:

$$R = \frac{8L\eta}{\pi r^4} \qquad \textbf{(12.2)}$$

Em que η = viscosidade do líquido

L = comprimento do tubo

r = raio interno do tubo

$8/\pi$ = uma constante matemática

Em outras palavras, a resistência é diretamente proporcional tanto à viscosidade do líquido quanto ao comprimento do vaso e inversamente proporcional à quarta potência do raio do vaso.

A viscosidade do sangue não é fixa, porém aumenta à medida que o hematócrito aumenta. Por conseguinte, alterações no hematócrito podem ter efeitos significativos sobre a resistência ao fluxo em determinadas situações. Por exemplo, na desidratação extrema, a redução da água corporal leva a um aumento relativo do hematócrito e, portanto, da viscosidade do sangue. Na anemia (diminuição do hematócrito), a viscosidade pode diminuir. Entretanto, na maioria das condições fisiológicas, o hematócrito – e, portanto, a viscosidade do sangue – não varia muito e não está envolvido no controle da resistência vascular.

De modo semelhante, tendo em vista que os comprimentos dos vasos sanguíneos permanecem constantes no corpo, o comprimento tampouco é um fator no controle da resistência ao longo desses vasos. Em contrapartida, os raios dos vasos sanguíneos não permanecem constantes, de modo que o raio do vaso – o termo "$1/r^4$" em nossa equação – constitui o determinante mais importante das alterações na resistência ao longo dos vasos sanguíneos. A **Figura 12.8** demonstra de que maneira o raio influencia a resistência e, em consequência, o fluxo de líquido através de um tubo. A diminuição do raio de um tubo em duas vezes aumenta sua resistência em 16 vezes. Se a ΔP for mantida constante neste exemplo, o fluxo através do tubo irá diminuir 16 vezes, visto que $F = \Delta P/R$.

A equação que relaciona a pressão, o fluxo e a resistência aplica-se não apenas ao fluxo através dos vasos sanguíneos, mas também aos fluxos para dentro e para fora das várias câmaras cardíacas. Esses fluxos ocorrem através de valvas, e a resistência oferecida pela abertura de uma valva determina o fluxo através dela em qualquer diferença de pressão determinada através dela.

Enquanto estiver lendo, lembre-se de que *a função final do sistema circulatório é assegurar um fluxo sanguíneo adequado através dos capilares dos vários órgãos*. Consulte o resumo do **Quadro 12.3** à medida que for lendo a descrição de cada componente para analisar atentamente como cada um deles contribui para esse objetivo.

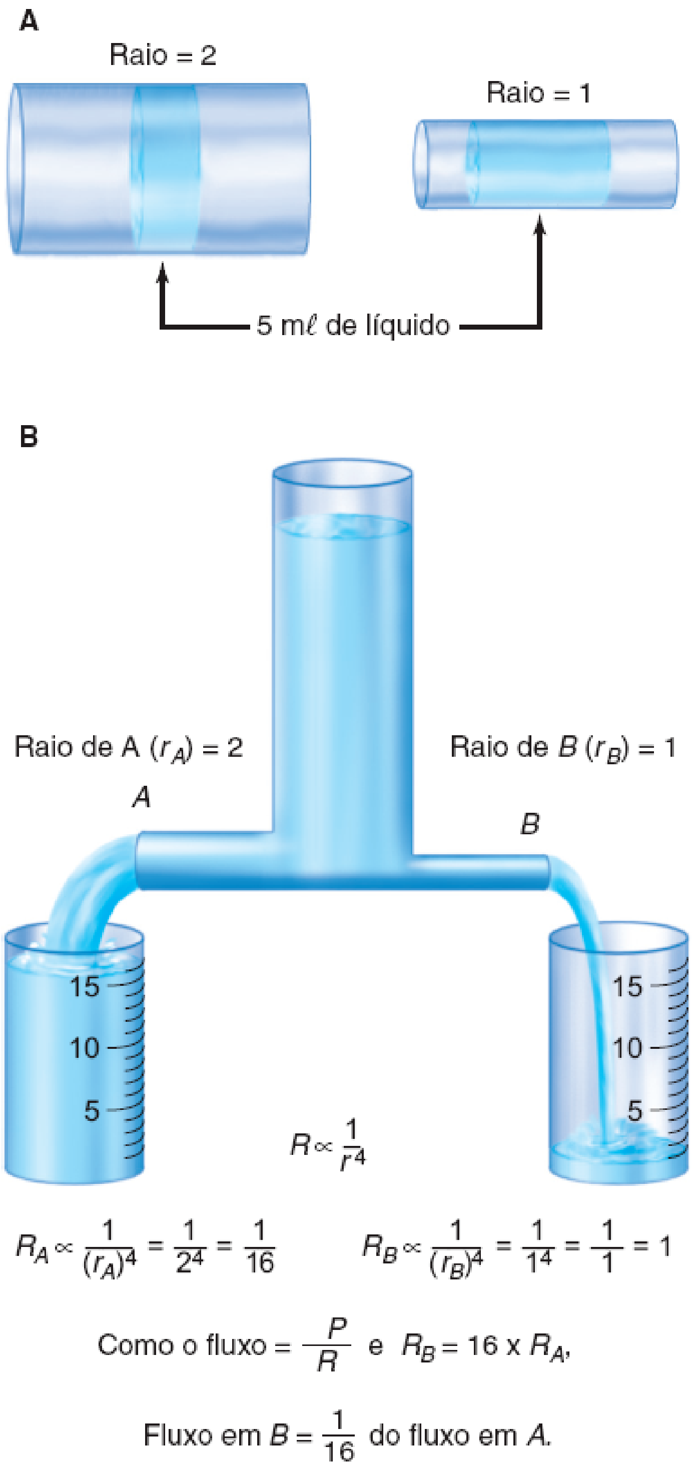


Figura 12.8 Efeito do raio (*r*) de um tubo sobre a resistência (*R*) e o fluxo. **A.** Um determinado volume de líquido é exposto a uma área de superfície da parede e a uma resistência de atrito ao fluxo sanguíneo muito maior em um tubo menor. **B.** Tendo em vista o mesmo gradiente de pressão, o fluxo através de um tubo é 16 vezes menor quando o raio é reduzido à metade.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se a saída *B* na Figura 12.8B tivesse dois tubos de saída separados, cada um deles com um raio de 1, o fluxo seria igual ao lado *A*? (Dica: lembrar das fórmulas para a circunferência e a área de um círculo.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 12.3	O sistema circulatório.
Componente	**Função**
Coração	
Átrios	Câmaras através das quais o sangue flui das veias para os ventrículos. A contração atrial contribui para o enchimento

	ventricular, porém não é essencial para ele.
Ventrículos	Câmaras cujas contrações produzem as pressões que impulsionam o sangue através dos sistemas vasculares pulmonar e sistêmico e de volta ao coração.
Sistema vascular	
Artérias	Tubos de baixa resistência, que conduzem o sangue para os vários órgãos com pouca perda de pressão. Atuam também como reservatórios de pressão para a manutenção do fluxo sanguíneo durante o relaxamento ventricular.
Arteríolas	Principais locais de resistência ao fluxo; responsáveis pela regulação do padrão de distribuição do fluxo sanguíneo para os vários órgãos; participam na regulação da pressão arterial.
Capilares	Principais locais de troca de nutrientes, gases, produtos finais do metabolismo e líquido entre o sangue e os tecidos.
Vênulas	Locais de troca de nutrientes, produtos finais do metabolismo e líquido entre o sangue e os tecidos.
Veias	Condutos de baixa resistência para o fluxo sanguíneo de volta ao coração. Sua capacidade para o sangue é ajustada para facilitar esse fluxo.
Sangue	
Plasma	Porção líquida do sangue que contém nutrientes, íons, produtos de degradação, gases e outras substâncias dissolvidos. Sua composição equilibra-se com a do líquido intersticial nos capilares.
Células	Incluem os eritrócitos que atuam principalmente no transporte de gases, os leucócitos que funcionam nas defesas imunes e as plaquetas (fragmentos celulares) para a coagulação sanguínea.

SEÇÃO A | RESUMO

Componentes do sistema circulatório

I. Os componentes essenciais do sistema circulatório são o coração, os vasos sanguíneos e o sangue.
II. O plasma é o componente líquido do sangue; contém proteínas (albuminas, globulinas e fibrinogênio), nutrientes, produtos finais do metabolismo, hormônios e eletrólitos inorgânicos.
III. As proteínas plasmáticas, que são sintetizadas pelo fígado, desempenham muitas funções na corrente sanguínea, como a de exercer pressão osmótica para a absorção de líquido intersticial e participar na reação da coagulação.
IV. As células sanguíneas, que estão em suspensão no plasma, consistem em eritrócitos, leucócitos e plaquetas.
V. Os eritrócitos, que constituem mais de 99% das células sanguíneas, contêm hemoglobina, uma proteína de ligação do oxigênio. O oxigênio liga-se ao ferro da hemoglobina.
   a. Os eritrócitos são produzidos na medula óssea e destruídos no baço e no fígado.
   b. O ferro, o ácido fólico e a vitamina B_{12} são essenciais para a formação dos eritrócitos.
   c. O hormônio eritropoetina, que é produzido pelos rins em resposta a um baixo suprimento de oxigênio, estimula a diferenciação e a produção dos eritrócitos pela medula óssea.
VI. Os leucócitos incluem os neutrófilos, os eosinófilos, os basófilos, os monócitos e os linfócitos.
VII. As plaquetas são fragmentos celulares essenciais para a coagulação sanguínea.
VIII. As células sanguíneas originam-se de células-tronco na medula óssea. Sua produção é controlada por fatores de crescimento hematopoéticos.
IX. O sistema circulatório consiste em dois circuitos: a circulação pulmonar – do ventrículo direito para os pulmões e, em seguida, para o átrio esquerdo – e a circulação sistêmica – do ventrículo esquerdo para todos os órgãos e tecidos periféricos e, em seguida, para o átrio direito.
X. As artérias transportam o sangue em direção oposta ao coração, enquanto as veias o transportam em direção ao coração.
   a. No circuito sistêmico, a artéria de grande calibre que deixa o lado esquerdo do coração é a aorta, enquanto as grandes veias que drenam para o lado direito do coração são a veia cava superior e a veia cava inferior. Os vasos análogos na circulação pulmonar são o tronco pulmonar (que leva às artérias pulmonares) e as quatro veias pulmonares.
   b. A microcirculação consiste em vasos entre as artérias e as veias: as arteríolas, os capilares e as vênulas.

Pressão, fluxo e resistência

I. O fluxo entre dois pontos no sistema circulatório é diretamente proporcional à diferença de pressão entre esses pontos e inversamente proporcional à resistência.
II. A resistência é diretamente proporcional à viscosidade de um líquido e ao comprimento do tubo. É inversamente proporcional à quarta potência do raio do tubo, que constitui a principal variável que controla as alterações na resistência.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Forneça os valores médios para o volume sanguíneo total, o volume dos eritrócitos, o volume plasmático e o hematócrito.

2. Quais são as diferentes classes de proteínas plasmáticas e quais são as mais abundantes?
3. Qual é o soluto encontrado em maiores concentrações no plasma?
4. Faça um resumo da produção, tempo de sobrevida e destruição dos eritrócitos.
5. Quais são as vias de aporte, perda e distribuição do ferro? Como o ferro é reciclado quando os eritrócitos são destruídos?
6. Descreva o controle da secreção da eritropoetina e o efeito desse hormônio.
7. Indique as proporções relativas de eritrócitos e leucócitos no sangue.
8. Qual é o estado de oxigenação do sangue arterial e do sangue venoso na circulação sistêmica *versus* pulmonar?
9. Forneça a fórmula que relaciona o fluxo, a diferença de pressão e a resistência.
10. Quais são os três determinantes da resistência?
11. Que determinante da resistência varia fisiologicamente para alterar o fluxo sanguíneo?
12. De que maneira a variação do hematócrito influencia a hemodinâmica do fluxo sanguíneo?
13. Trace o percurso de um eritrócito por todo o sistema circulatório, indicando o nome de todas as estruturas e tipos de vasos através dos quais flui, começando e terminando em um capilar do hálux esquerdo.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Coração
Sangue
Sistema cardiovascular
Sistema circulatório
Sistema vascular
Vasos sanguíneos

12.1 Componentes do sistema circulatório

Ácido fólico
Albuminas
Aorta
Artérias
Artérias pulmonares
Arteríolas
Átrio
Basófilos
Bilirrubina
Capilares
Células-tronco hematopoéticas pluripotentes
Circulação pulmonar
Circulação sistêmica
Defensinas
Elementos figurados
Eosinófilos
Eritrócitos
Eritropoese
Eritropoetina
Fator intrínseco
Fatores de crescimento hematopoéticos (HGF)
Ferritina
Fibrinogênio
Fluxo de massa
Globulinas
Hematócrito
Hemoglobina
Leucócitos
Linfócitos
Macrófagos

Medula óssea
Megacariócitos
Microcirculação
Monócitos
Neutrófilos
Plaquetas
Plasma
Proteínas plasmáticas
Reticulócitos
Sistema porta
Soro
Transferrina
Tronco pulmonar
Veia cava inferior
Veia cava superior
Veias
Veias pulmonares
Ventrículo
Vênulas
Vitamina B_{12}

12.2 Pressão, fluxo e resistência

Hemodinâmica
Pressão hidrostática
Resistência (*R*)
Viscosidade

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

12.1 Componentes do sistema circulatório

Anemia
Anemia perniciosa
Anemia por deficiência de ferro (ferropriva)
Deficiência de ferro
Doença falciforme
Hemocromatose
Malária
Policitemia

Seção B ■ Coração

12.3 Anatomia

O coração é um órgão muscular envolvido por um saco fibroso protetor, o **pericárdio**, e localizado no tórax (**Figura 12.9**). Existe também uma camada fibrosa estreitamente afixada ao coração, denominada **epicárdio**. O espaço extremamente estreito entre o pericárdio e o epicárdio é preenchido por um líquido aquoso, que atua como lubrificante quando o coração se move dentro do saco.

A parede do coração, o **miocárdio**, é composta principalmente de células musculares cardíacas. A superfície interna das câmaras cardíacas, bem como a parede interna de todos os vasos sanguíneos, é revestida por uma fina camada de células, conhecidas como **células endoteliais** ou **endotélio**.

Conforme assinalado anteriormente, o coração humano é dividido em duas metades, a direita e a esquerda, consistindo, cada uma delas, em um átrio e um ventrículo. Os dois ventrículos são separados por uma parede muscular, denominada **septo interventricular**. Entre o átrio e o ventrículo, em cada metade do coração, estão localizadas as **valvas atrioventriculares (AV)** de sentido único, que possibilitam o fluxo de sangue do átrio para o ventrículo, mas não de volta, isto é, do ventrículo para átrio. A valva AV direita é denominada **valva tricúspide**, devido à presença de três cúspides fibrosas ou válvulas **(Figura 12.10)**. A

valva AV esquerda possui duas cúspides e, portanto, é denominada **valva bicúspide**. Sua semelhança com um chapéu de bispo ("mitra") conferiu à valva AV esquerda outro nome comumente usado, **valva mitral**.

A abertura e o fechamento das valvas AV são processos passivos, que resultam das diferenças de pressão através das valvas. Quando a pressão arterial no átrio é maior que a do ventrículo correspondente, a valva é empurrada e abre-se, com consequente fluxo de sangue do átrio para o ventrículo. Por outro lado, quando um ventrículo em contração alcança uma pressão interna maior que a do átrio ao qual está conectado, a valva AV entre eles é forçada a se fechar. Por conseguinte, o sangue normalmente não retorna aos átrios, porém é forçado para o tronco pulmonar a partir do ventrículo direito e para a aorta a partir do ventrículo esquerdo.

Para impedir que as valvas AV sejam empurradas para cima e se abram para dentro dos átrios quando os ventrículos estão se contraindo (uma condição denominada ***prolapso***), as valvas são fixadas a projeções musculares (**músculos papilares**) das paredes ventriculares por filamentos fibrosos (**cordas tendíneas**). Os músculos papilares não abrem nem fecham as valvas. Atuam apenas para limitar os movimentos das valvas e impedir o fluxo retrógrado do sangue. A lesão e a doença desses tendões ou músculos podem levar ao prolapso.

As aberturas do ventrículo direito para dentro do tronco pulmonar e do ventrículo esquerdo para dentro da aorta também contêm valvas, as **valvas do tronco pulmonar** e da **aorta**, respectivamente (ver Figuras 12.9 e 12.10). Essas valvas também são designadas como válvulas semilunares, devido ao formato em meia-lua das cúspides. Essas valvas possibilitam o fluxo de sangue para as artérias durante a contração ventricular, porém impedem o movimento de sangue no sentido oposto durante o relaxamento ventricular. À semelhança das valvas AV, essas valvas atuam de maneira passiva. A sua abertura ou fechamento dependem das diferenças de pressão através delas.

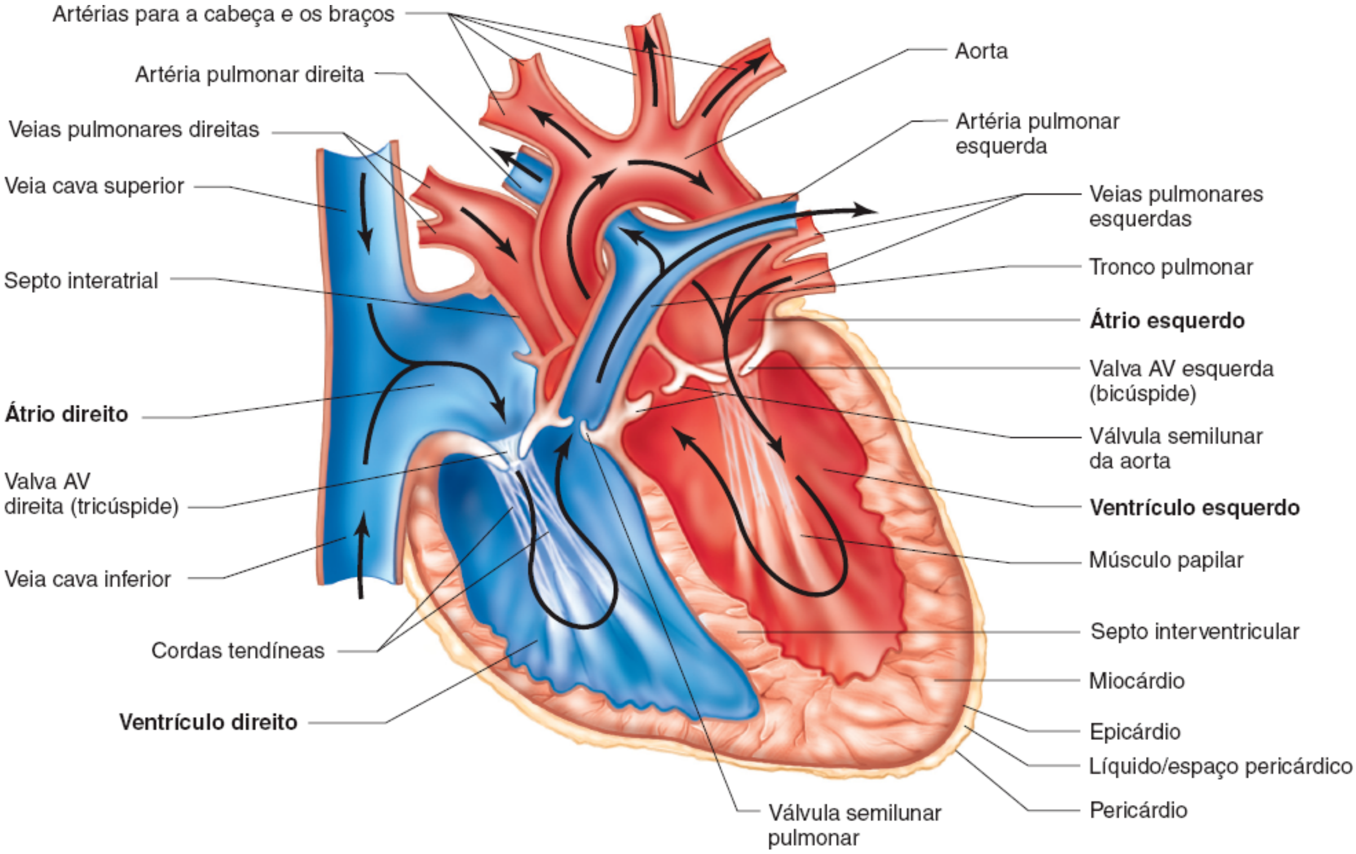


Figura 12.9 Corte diagramático do coração. As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo.

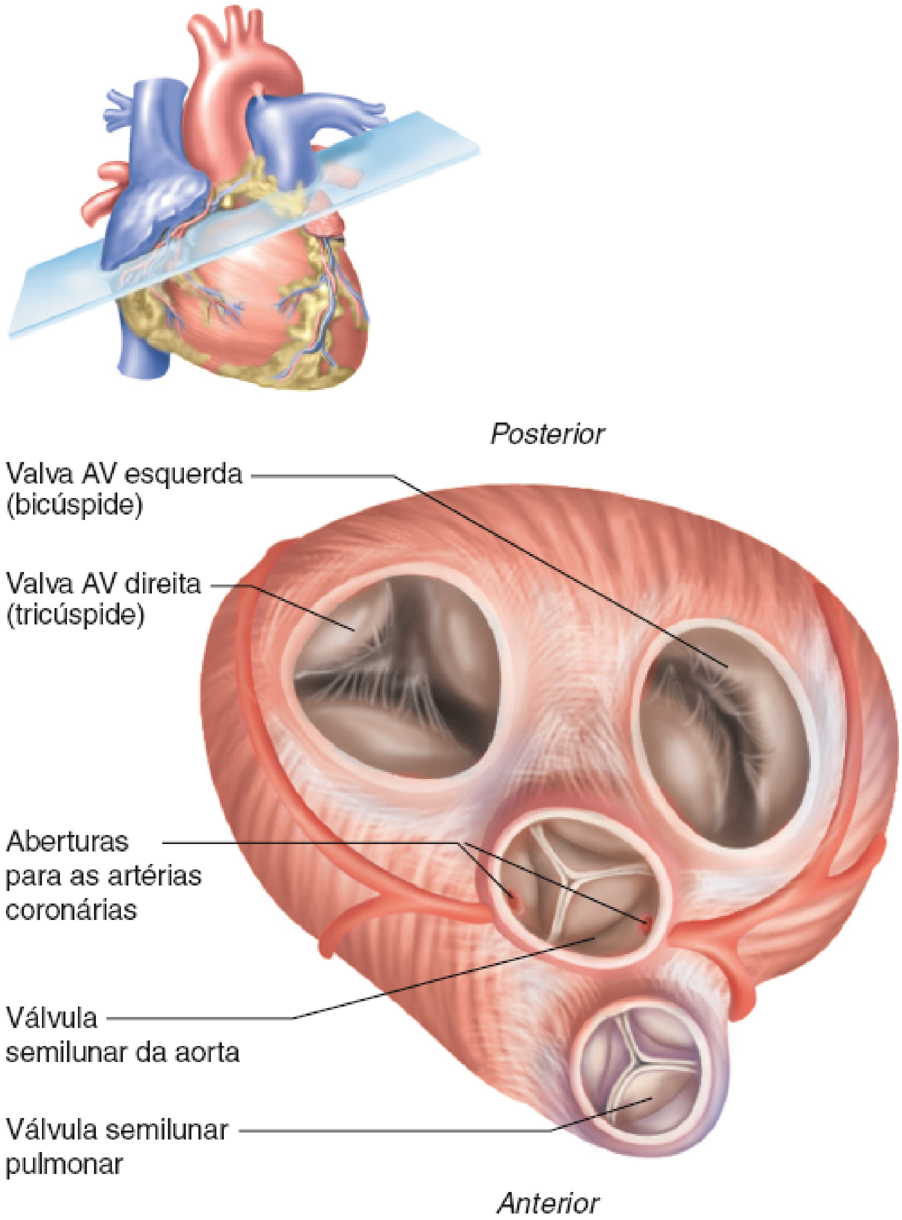


Figura 12.10 Vista superior do coração com os átrios retirados, mostrando as valvas cardíacas. A valva AV esquerda é frequentemente denominada valva mitral.

Outro aspecto importante no que concerne a valvas cardíacas é o fato de que, quando estão abertas, elas oferecem uma resistência muito pequena ao fluxo. Em consequência, diferenças de pressão muito pequenas através delas são suficientes para produzir grandes fluxos. Entretanto, em condições de doenças, uma valva pode se tornar estreita ou pode não se abrir por completo, de modo a oferecer alta resistência ao fluxo, mesmo quando aberta. Nesse estado, a câmara cardíaca em contração precisa produzir uma pressão inusitadamente alta para que ocorra fluxo através da valva.

Não existem valvas nas entradas das veias cavas superior e inferior para dentro do átrio direito, nem nas veias pulmonares para o átrio esquerdo. Entretanto, a contração atrial bombeia uma quantidade muito pequena de sangue de volta às veias, visto que a contração atrial provoca constrição dos locais de entrada das veias nos átrios, aumentando acentuadamente a resistência ao fluxo retrógrado. (Na verdade, ocorre ejeção de uma pequena quantidade de sangue de volta às veias, que é responsável pelo pulso venoso que frequentemente pode ser observado nas veias do pescoço, quando os átrios estão se contraindo.)

A **Figura 12.11** fornece um resumo do percurso do fluxo sanguíneo através de todo o sistema circulatório.

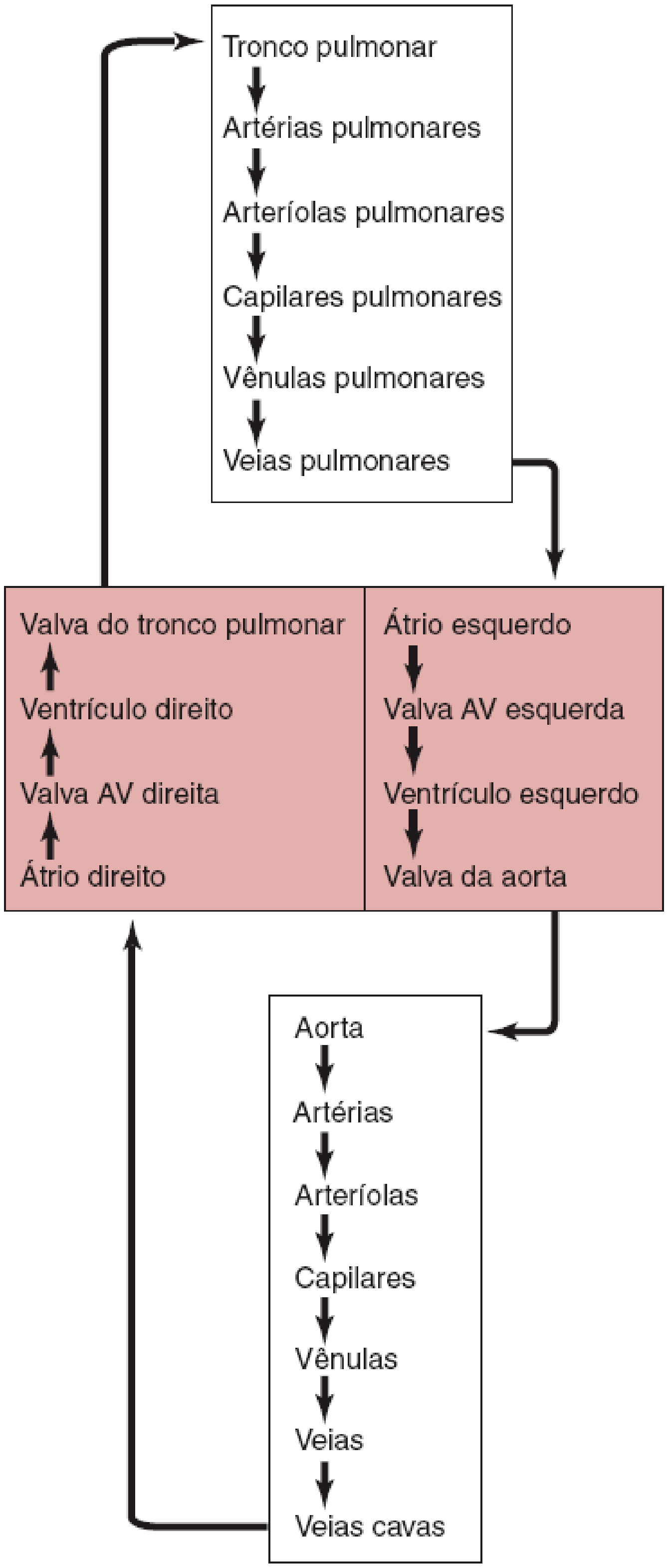


Figura 12.11 Via do fluxo sanguíneo através de todo sistema circulatório. Todas as estruturas dentro do boxe colorido estão localizadas no coração.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esse diagrama seria diferente se fosse incluído um vaso porta sistêmico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Músculo cardíaco

A maior parte do coração consiste em células musculares especializadas com notável resiliência e resistência. As células musculares cardíacas do miocárdio estão dispostas em camadas, que estão firmemente ligadas entre si e que envolvem por completo as câmaras preenchidas de sangue. Quando ocorre contração das paredes de uma câmara, elas se aproximam como um punho que se cerra espremendo um balão cheio de líquido e exercem pressão sobre o sangue que elas envolvem. Diferentemente

das células musculares esqueléticas, que podem permanecer em repouso por períodos prolongados de tempo, e das quais apenas uma fração é ativada em determinado músculo durante a maioria das contrações, cada célula cardíaca se contrai a cada batimento do coração. As células musculares cardíacas, que batem aproximadamente uma vez a cada segundo, podem se contrair quase 3 bilhões de vezes sem repouso durante o tempo médio de uma vida! De modo notável, apesar dessa enorme carga de trabalho, o coração humano possui uma capacidade limitada de repor suas células musculares. Experimentos recentes sugerem que apenas cerca de 1% das células musculares cardíacas sofre reposição a cada ano.

Nos demais aspectos, o músculo cardíaco assemelha-se ao músculo liso e ao músculo esquelético. Trata-se de um tecido eletricamente excitável, que converte a energia química armazenada nas ligações do ATP em geração de força. Os potenciais de ação propagam-se ao longo das membranas celulares, o Ca^{2+} entra no citosol, e o ciclo de pontes cruzadas de geração de força é ativado. Alguns detalhes da estrutura celular e função do músculo cardíaco foram discutidos no Capítulo 9.

Aproximadamente 1% das células cardíacas não funciona na contração, porém apresentam características especializadas que são essenciais para a excitação cardíaca normal. Essas células constituem uma rede conhecida como **sistema de condução** do coração e estão em contato elétrico com as células musculares cardíacas por meio de junções comunicantes. O sistema de condução inicia o batimento cardíaco e ajuda a disseminar rapidamente um potencial de ação por todo o coração.

Inervação. O coração recebe um rico suprimento de fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas, estando estas últimas contidas nos nervos vagos **(Figura 12.12)**. As fibras pós-ganglionares simpáticas inervam todo o coração e liberam norepinefrina, enquanto as fibras parassimpáticas terminam principalmente em células especiais encontradas nos átrios e liberam principalmente acetilcolina. Os receptores de norepinefrina no músculo cardíaco são principalmente beta-adrenérgicos. O hormônio epinefrina da medula suprarrenal liga-se aos mesmos receptores da norepinefrina e exerce as mesmas ações sobre o coração. Os receptores de acetilcolina são do tipo muscarínico. Os detalhes sobre o sistema nervoso autônomo e seus receptores foram discutidos no Capítulo 6.

Suprimento sanguíneo. O sangue que está sendo bombeado através das câmaras cardíacas não efetua troca de nutrientes nem produtos finais do metabolismo com as células cardíacas. À semelhança das células de todos os outros órgãos, essas células recebem o seu suprimento sanguíneo de artérias que se ramificam a partir da aorta. As artérias que suprem o miocárdio são as **artérias coronárias**, e o sangue que flui através delas é o **fluxo sanguíneo coronário**. As artérias coronárias saem da parte posterior das válvulas da valva da aorta, na primeira parte da aorta (ver Figura 12.10) e dão origem a uma rede ramificada de pequenas artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias semelhantes àquela encontrada em outros órgãos. As veias cardíacas drenam, em sua maioria, em uma única veia de grande calibre, o seio coronário, que deságua no átrio direito.

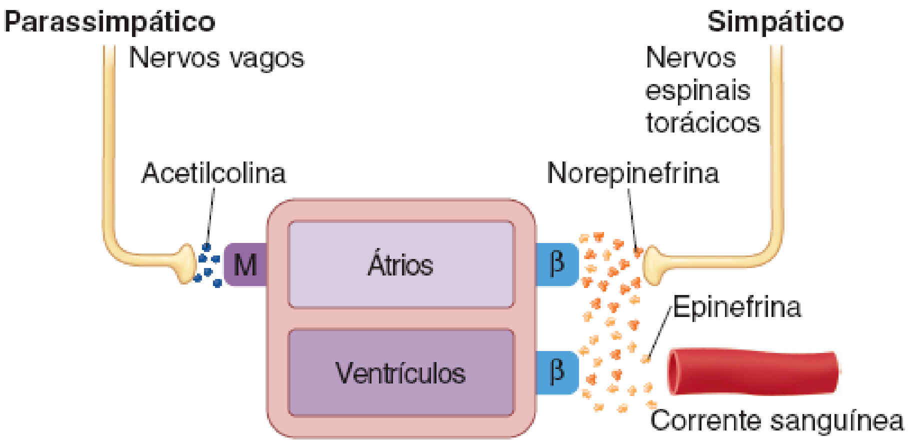


Figura 12.12 Inervação autônoma do coração. Os neurônios mostrados representam neurônios pós-ganglionares nas vias. M = receptor de ACh de tipo muscarínico; β = receptor beta-adrenérgico.

12.4 Coordenação dos batimentos cardíacos

O coração é uma bomba dupla, em que os lados esquerdo e direito bombeiam sangue separadamente – porém de modo simultâneo – nos vasos sistêmicos e pulmonares. O bombeamento eficiente do sangue exige a contração inicial dos átrios, seguida quase imediatamente da contração dos ventrículos. A contração do músculo cardíaco, à semelhança daquela do músculo esquelético e de muitos músculos lisos, é desencadeada pela despolarização da membrana plasmática. Junções comunicantes interconectam as células miocárdicas e possibilitam a propagação dos potenciais de ação de uma célula para outra. Por conseguinte, a excitação inicial de uma célula cardíaca leva finalmente à excitação de todas as células cardíacas. Essa despolarização inicial surge normalmente em um pequeno grupo de células do sistema de condução, denominado **nó sinoatrial (SA)**, localizado no átrio direito, próximo à entrada da veia cava superior **(Figura 12.13)**. Em seguida, o potencial de ação propaga-se do nó SA através dos átrios e, em seguida, para dentro e através dos ventrículos. Isso levanta duas questões: (1) qual é

a via de propagação da excitação? (2) De que modo o nó SA inicia um potencial de ação? Inicialmente, trataremos da primeira pergunta e, em seguida, retornaremos à segunda pergunta na próxima seção.

Sequência da excitação

O nó SA é normalmente o marca-passo para todo coração. Sua despolarização gera o potencial de ação, que leva à despolarização de todas as outras células musculares cardíacas. Como veremos adiante, a excitação elétrica do coração está acoplada com a contração do músculo cardíaco. Por conseguinte, a frequência de descarga do nó SA determina a **frequência cardíaca**, isto é, o número de vezes que o coração se contrai por minuto.

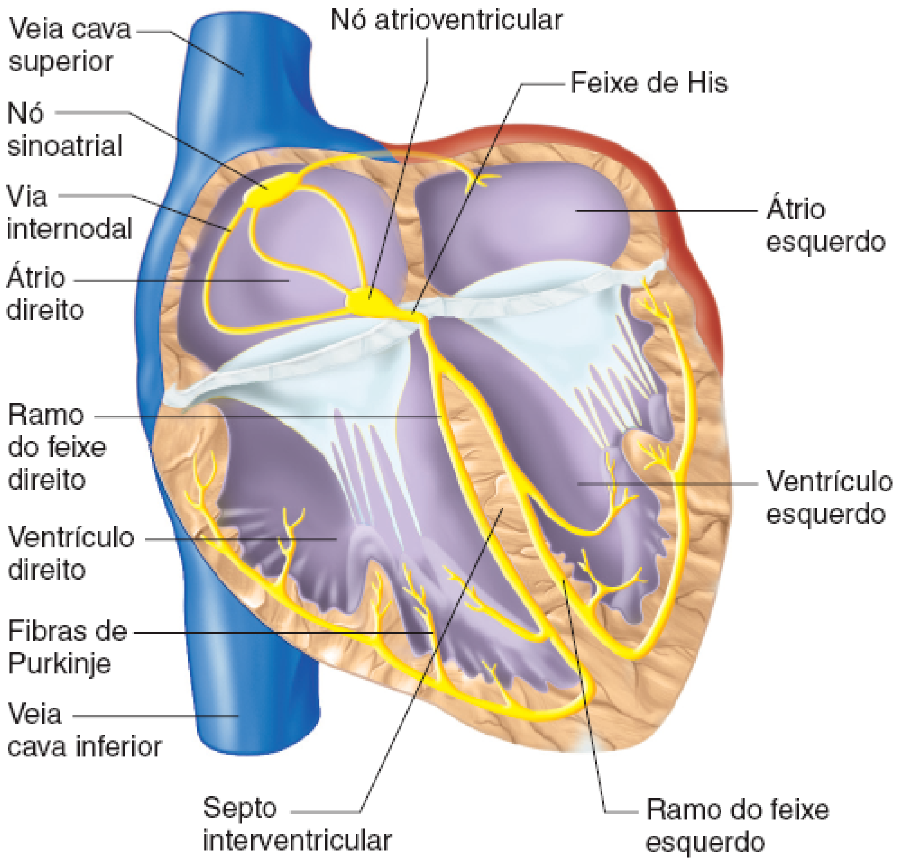


Figura 12.13 Sistema de condução do coração (mostrado em amarelo).

O potencial de ação iniciado no nó SA propaga-se por todo o miocárdio, passando de uma célula para outra por meio de junções comunicantes. A despolarização propaga-se em primeiro lugar através das células musculares dos átrios, com condução rápida o suficiente para que os átrios direito e esquerdo possam se contrair praticamente ao mesmo tempo.

A propagação do potencial de ação para os ventrículos envolve um sistema de condução mais complicado (ver Figura 12.13 e **Figura 12.14**), que consiste em células cardíacas modificadas que perderam a capacidade de contração, mas que conduzem potenciais de ação com baixa resistência. A ligação entre a despolarização atrial e a despolarização ventricular é constituída por uma porção do sistema de condução denominada **nó atrioventricular (AV)**, que está localizado na base do átrio direito. O potencial de ação é conduzido de modo relativamente rápido do nó SA para o nó AV por meio de **vias internodais**. O nó AV é uma estrutura alongada com uma característica particularmente importante: *A propagação dos potenciais de ação através do nó AV é relativamente lenta* (exigindo aproximadamente 0,1 s). Esse retardo permite que a contração atrial seja completada antes que ocorra excitação ventricular.

Após o nó AV se tornar excitado, o potencial de ação propaga-se pelo septo interventricular. Essa via possui fibras do sistema de condução, denominadas **feixe de His** ou feixe atrioventricular. O nó AV e o feixe de His constituem a única conexão elétrica entre os átrios e os ventrículos. Com exceção dessa via, os átrios estão separados dos ventrículos por uma camada de tecido conjuntivo não condutor.

Dentro do septo interventricular, o feixe de His divide-se em **ramos** direito e esquerdo, que se separam na base (ápice) do coração e entram nas paredes de ambos os ventrículos. Essas vias são compostas de **fibras de Purkinje**, que consistem em células de condução rápida e de diâmetro grande, conectadas por junções comunicantes de baixa resistência. A rede ramificada das fibras de Purkinje conduz rapidamente o potencial de ação para os miócitos dos ventrículos.

A condução rápida ao longo das fibras de Purkinje e a distribuição difusa dessas fibras causam despolarização de todas as células dos ventrículos direito e esquerdo quase simultaneamente, e asseguram uma única contração coordenada. Na verdade, a despolarização e a contração começam ligeiramente mais cedo no ápice dos ventrículos e, em seguida, propagam-se para cima. O

resultado consiste em uma contração eficiente, que move o sangue para as valvas de saída, como quando se espreme um tubo de pasta de dente da base para cima.

Potenciais de ação cardíacos e excitação do nó SA

O mecanismo pelo qual os potenciais de ação são conduzidos ao longo das membranas das células cardíacas assemelha-se ao de outros tecidos excitáveis, como os neurônios e as células musculares esqueléticas. Conforme descrito nos Capítulos 6 e 9, isso envolve a troca controlada de materiais (íons) através das membranas celulares, o que constitui um dos princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1. Entretanto, diferentes tipos de células cardíacas expressam combinações únicas de canais iônicos, que produzem diferentes formas de potenciais de ação. Dessa maneira, são especializadas para determinadas funções na propagação da excitação pelo coração.

Potenciais de ação das células miocárdicas. A **Figura 12.15A** ilustra um potencial de ação idealizado de uma célula miocárdica ventricular. As mudanças que ocorrem na permeabilidade da membrana plasmática, que formam a base para ele, são mostradas na **Figura 12.15B**. À semelhança das células musculares esqueléticas e dos neurônios, a membrana em repouso é muito mais permeável ao K^+ do que ao Na^+. Por conseguinte, o potencial de repouso da membrana está muito mais próximo do potencial de equilíbrio do K^+ (–90 mV) do que do potencial de equilíbrio do Na^+ (+60 mV). De modo semelhante, a fase de despolarização do potencial de ação deve-se principalmente à abertura dos canais de Na^+ regulados por voltagem. A entrada de íons sódio despolariza a célula e mantém a abertura de mais canais de Na^+ por retroalimentação positiva.

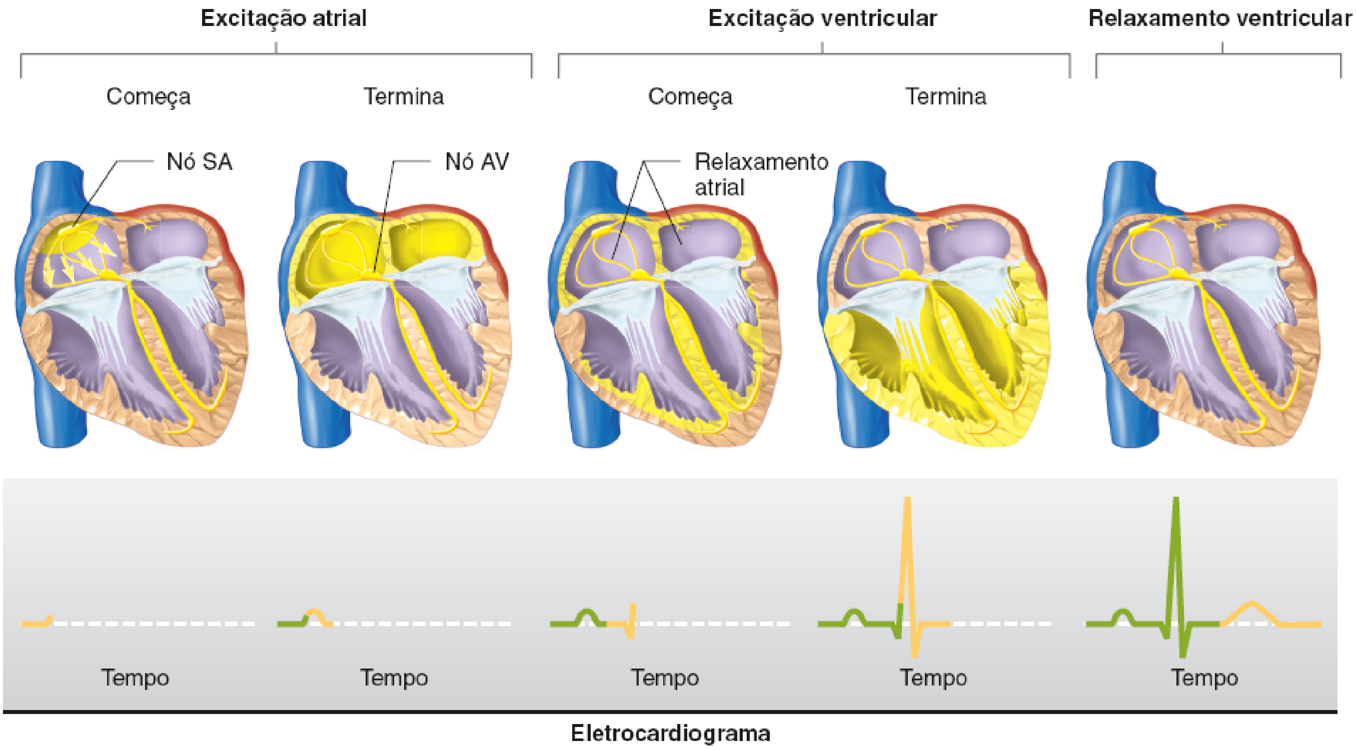


Figura 12.14 Sequência da excitação cardíaca. A cor amarela indica as áreas que estão despolarizadas. O eletrocardiograma monitora a propagação do sinal.

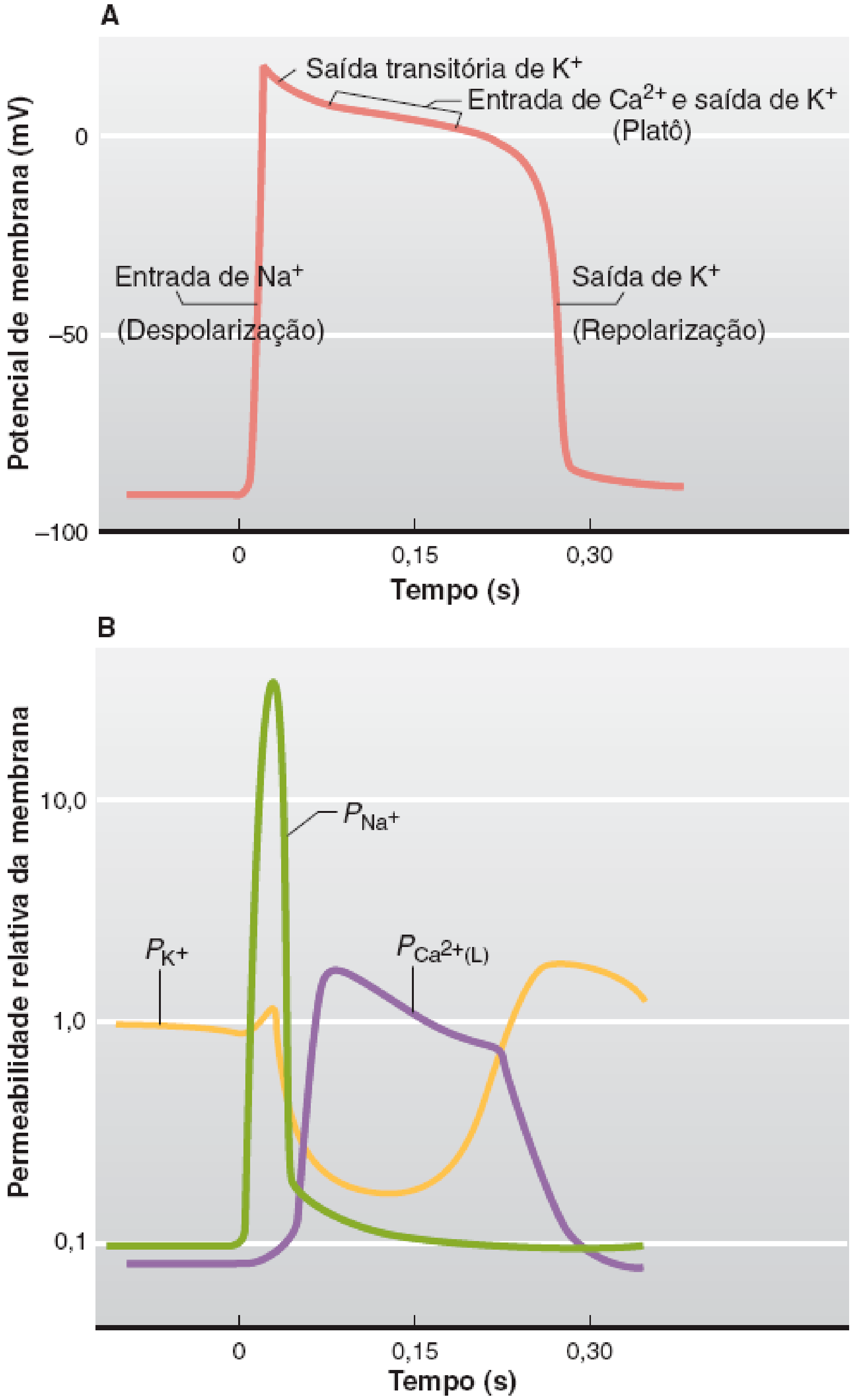


Figura 12.15 A. Registro do potencial de membrana de uma célula muscular ventricular. Os dísticos indicam os movimentos iônicos fundamentais em cada fase. **B.** Permeabilidades (*P*) simultaneamente medidas ao K^+, Na^+ e Ca^{2+} durante o potencial de ação de (**A**). Vários subtipos de canais de K^+ contribuem para a P_K^+.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Durante o platô de um potencial de ação, a corrente devido ao movimento de K^+ para fora é quase igual à corrente devido ao movimento de Ca^{2+} para dentro. Apesar disso, a permeabilidade da membrana ao Ca^{2+} é muito maior. Como as correntes podem ser semelhantes, apesar da diferença de permeabilidade?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além disso, assim como nas células musculares esqueléticas e dos neurônios, o aumento da permeabilidade ao Na^+ é muito transitório, visto que os canais de Na^+ são rapidamente inativados. Todavia, diferentemente de outros tecidos excitáveis, a redução da permeabilidade ao Na^+ no músculo cardíaco não é acompanhada de repolarização imediata da membrana para níveis em repouso. Em vez disso, ocorre despolarização parcial causada por uma classe especial de canais de K^+ transitoriamente abertos, e, em seguida, a membrana permanece despolarizada em um platô de cerca de 0 mV (ver Figura 12.15A) por um período prolongado. Os motivos dessa despolarização contínua são: (1) a permeabilidade ao K^+ declina abaixo do valor de repouso, devido ao fechamento dos canais de K^+ que estavam abertos no estado de repouso, e (2) ocorre um acentuado aumento na

permeabilidade da membrana celular ao Ca^{2+}. Esse segundo mecanismo não é observado no músculo esquelético, e a explicação disso é a seguinte.

Nas células miocárdicas, a despolarização da membrana provoca a abertura dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem na membrana plasmática, resultando em um fluxo de íons Ca^{2+} a favor de seu gradiente eletroquímico para dentro da célula. Esses canais abrem-se muito mais lentamente que os canais de Na^+, e, como eles permanecem abertos por um período prolongado, são frequentemente designados como **canais de Ca^{2+} do tipo L** (L = longa duração). Esses canais constituem versões modificadas dos receptores de di-hidropiridina (DHP), que atuam como sensores de voltagem no acoplamento excitação-contração do músculo esquelético (ver Figura 9.12). O fluxo de íons cálcio positivos para dentro da célula equilibra apenas o fluxo de íons potássio positivos para fora da célula e mantém a membrana despolarizada no valor de platô.

Por fim, ocorre repolarização devido à inativação final dos canais de Ca^{2+} do tipo L e à abertura de outros subtipos de canais de K^+. Esses canais de K^+ assemelham-se àqueles descritos nos neurônios e no músculo esquelético; abrem-se em resposta à despolarização (mas depois de um retardo) e fecham-se quando a corrente de K^+ repolariza a membrana para valores negativos.

Os potenciais de ação das células musculares atriais assemelham-se, quanto à sua forma, àqueles já descritos para as células ventriculares, porém a duração de sua fase de platô é mais curta.

Potenciais de ação das células nodais. Existem diferenças importantes entre os potenciais de ação das células musculares cardíacas e aqueles das células nodais do sistema de condução. A **Figura 12.16A** ilustra o potencial de ação de uma célula do nó SA. Observe que a célula do nó SA não apresenta um potencial de repouso estável, porém sofre despolarização lenta. Essa despolarização gradual é conhecida como **potencial marca-passo**; leva o potencial de membrana até o limiar, em cujo ponto ocorre um potencial de ação.

Três mecanismos de canais iônicos, que são mostrados na **Figura 12.16B**, contribuem para o potencial marca-passo. O primeiro consiste em uma redução progressiva da permeabilidade ao K^+. Os canais de K^+ que se abriram durante a fase de repolarização do potencial de ação prévio fecham-se gradualmente, devido ao retorno da membrana a potenciais negativos. No segundo mecanismo, as células marca-passo possuem um conjunto singular de canais que, diferentemente da maioria dos canais iônicos regulados por voltagem, abre-se quando o potencial de membrana está em valores *negativos*. Esses canais de cátions inespecíficos conduzem principalmente uma corrente de Na^+ despolarizante de influxo e, em virtude de seu comportamento incomum de controle por comporta, foram denominados canais *funny* ("engraçados") ou **canais do tipo F**. O terceiro canal marca-passo é um tipo de canal de Ca^{2+}, que se abre apenas brevemente, mas que contribui para a corrente de influxo de Ca^{2+}, constituindo um importante reforço despolarizante final para o potencial marca-passo. Esses canais são denominados **canais de Ca^{2+} do tipo T** (T = transitório). Embora os potenciais de ação do nó SA e do nó AV sejam basicamente semelhantes na sua forma, as correntes marca-passo das células do nó SA os levam até o limiar mais rapidamente do que as células do nó AV, o que explica por que as células do nó SA normalmente iniciam potenciais de ação e determinam o ritmo do coração.

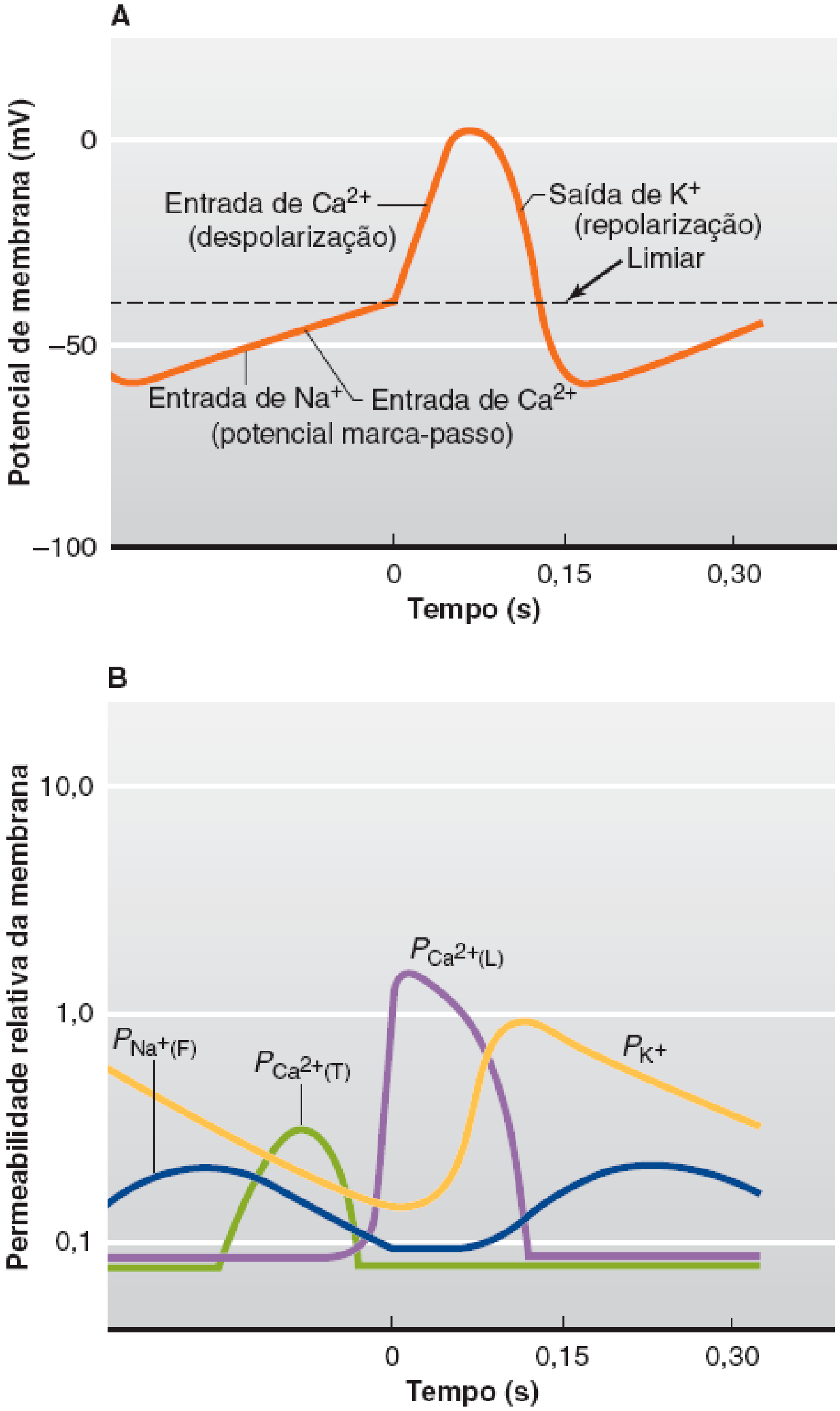


Figura 12.16 A. Registro do potencial de membrana de uma célula nodal cardíaca. Os dísticos indicam os movimentos iônicos fundamentais que ocorrem em cada fase. Uma redução gradual na permeabilidade ao K^+ também contribui para o potencial marca-passo (não mostrado), e a entrada de Na^+ nessa fase ocorre através de canais de cátions inespecíficos. **B.** As permeabilidade simultaneamente medidas através de quatro canais iônicos diferentes durante o potencial de ação mostrado em (A).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- As células de condução (de Purkinje) dos ventrículos contêm todos os tipos de canais iônicos encontrados tanto nas células musculares cardíacas quanto nas células nodais. Faça um gráfico do potencial de membrana *versus* tempo (como na Figura 12.15A), mostrando um potencial de ação das células de Purkinje.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quando os mecanismos de marca-passo trazem uma célula nodal ao limiar, ocorre um potencial de ação. A fase despolarizante não é causada pelo influxo de Na^+, mas pelo influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} do tipo L. Essas correntes de Ca^{2+} despolarizam a membrana mais lentamente do que os canais de Na^+ regulados por voltagem, e um dos resultados é que os potenciais de ação propagam-se mais lentamente ao longo das membranas celulares das células nodais do que em outras células cardíacas. Isso explica a transmissão lenta da excitação cardíaca através do nó AV. À semelhança das células musculares cardíacas, os canais de Ca^{2+} de tipo L de longa duração prolongam o potencial de ação nodal, porém acabam se fechando, os

canais de K^+ se abrem, e a membrana é repolarizada. O retorno a potenciais negativos ativa mais uma vez os mecanismos marca-passo, e o ciclo se repete.

Por conseguinte, o potencial marca-passo proporciona **automaticidade** ao nó SA, isto é, a capacidade de autoexcitação rítmica espontânea. A inclinação do potencial marca-passo – isto é, a velocidade com que o potencial de membrana muda por unidade de tempo – determina a rapidez com que o limiar é alcançado, e o próximo potencial de ação é desencadeado. A frequência inerente do nó SA – a frequência exibida na ausência de qualquer impulso neural ou estimulação hormonal para o nó – é de aproximadamente 100 despolarizações por minuto. (Iremos discutir mais adiante a razão pela qual a frequência cardíaca em repouso é habitualmente mais lenta do que isso nos seres humanos.)

Tendo em vista que outras células do sistema de condução apresentam frequências de marca-passo inerentes mais lentas, elas normalmente são impulsionadas até o limiar por potenciais de ação do nó SA e não manifestam seu próprio ritmo. Entretanto, podem fazê-lo em determinadas circunstâncias, sendo então denominadas ***marca-passos ectópicos***. Lembre-se de que a excitação segue um trajeto do nó SA para ambos os ventrículos apenas através do nó AV; por conseguinte, a disfunção do nó AV induzida por fármacos ou por doença pode reduzir ou eliminar por completo a transmissão dos potenciais de ação dos átrios para os ventrículos. Essa situação é conhecida como ***distúrbio de condução AV***. Se isso ocorrer, as células autorrítmicas no feixe de His e na rede de Purkinje, não sendo mais impulsionadas pelo nó SA, começam a iniciar a excitação em sua própria frequência inerente e transformam-se no marca-passo para os ventrículos. Sua frequência é muito lenta, geralmente de 25 a 40 bpm. Por conseguinte, quando há perturbação do nó AV, os ventrículos se contraem totalmente fora de sincronismo com os átrios, que continuam na frequência mais alta do nó SA. Nessas condições, os átrios são menos efetivos, visto que eles frequentemente se contraem quando as valvas AV estão fechadas. Felizmente, o bombeamento atrial é relativamente desprovido de importância para a função cardíaca, exceto durante o exercício vigoroso.

O tratamento atual dos distúrbios de condução AV graves, bem como de muitos outros ritmos anormais, consiste na implantação cirúrgica permanente de um ***marca-passo artificial***, que estimula eletricamente as células ventriculares em uma frequência normal.

Eletrocardiograma

O **eletrocardiograma (ECG)** é uma ferramenta para avaliar os eventos elétricos dentro do coração. Quando os potenciais de ação ocorrem simultaneamente em muitas células miocárdicas individuais, as correntes são conduzidas através dos líquidos corporais ao redor do coração e podem ser detectados por eletrodos de registro na superfície da pele. A **Figura 12.17A** ilustra um ECG normal idealizado registrado como a diferença de potencial entre os punhos direito e esquerdo. (Ver a Figura 12.14 para uma ilustração de como essa forma de onda corresponde cronologicamente à propagação de um potencial de ação através do coração.) A primeira deflexão, a **onda P**, corresponde ao fluxo de corrente durante a despolarização atrial. A segunda deflexão, o **complexo QRS**, que ocorre aproximadamente 0,15 s mais tarde, resulta da despolarização ventricular. Trata-se de uma deflexão complexa, visto que os percursos seguidos pela onda de despolarização através das paredes ventriculares espessas diferem de momento a momento, e as correntes geradas nos líquidos corporais mudam consequentemente de direção. Qualquer que seja a sua forma (p. ex., as porções Q e/ou S podem estar ausentes), a deflexão continua sendo denominada complexo QRS. A deflexão final, a **onda T**, é o resultado da repolarização ventricular. A repolarização atrial habitualmente não é evidente no ECG, visto que ela ocorre ao mesmo tempo que o complexo QRS.

Um ECG típico utiliza múltiplas combinações de localizações de registro nos membros e no tórax (denominadas **derivações do ECG**), de modo a obter o máximo de informação possível sobre diferentes áreas do coração. As formas e os tamanhos da onda P, do complexo QRS e da onda T variam de acordo com as localizações dos eletrodos. Para referência, ver a **Figura 12.18** e o **Quadro 12.4**, que descrevem a colocação dos eletrodos para as diferentes derivações do ECG.

Para reiterar, o ECG não é um registro direto das alterações do potencial de membrana através de cada célula muscular cardíaca. Em vez disso, trata-se de uma medida das correntes geradas no líquido extracelular pelas alterações que ocorrem de modo simultâneo em muitas células cardíacas. Para ressaltar esse aspecto, a **Figura 12.17B** mostra as alterações que ocorrem de modo simultâneo no potencial de membrana em uma única célula muscular atrial e ventricular.

Tendo em vista que muitos defeitos do miocárdio alteram a propagação normal do potencial de ação e, portanto, as formas e a sequência das ondas, o ECG é uma poderosa ferramenta para o diagnóstico de certos tipos de doença cardíaca. A **Figura 12.19** fornece um exemplo. Entretanto, observe que o ECG fornece informações apenas sobre a atividade elétrica do coração. Se algo estiver errado com a atividade mecânica do coração, e esse defeito não produzir nenhuma alteração da atividade elétrica, o ECG terá um valor diagnóstico limitado.

Acoplamento excitação-contração

Os mecanismos que ligam os potenciais de ação das células musculares cardíacas à contração foram descritos de modo detalhado no capítulo sobre a fisiologia muscular (Capítulo 9; rever a Figura 9.40). A pequena quantidade de Ca^{2+} extracelular que entra por meio dos canais de Ca^{2+} do tipo L durante o platô do potencial de ação desencadeia a liberação de maior quantidade de Ca^{2+} a partir dos receptores de rianodina na membrana do retículo sarcoplasmático. Em seguida, a ativação dos filamentos finos pelo Ca^{2+} e o ciclo das pontes cruzadas levam à geração de força, exatamente como ocorre no músculo esquelético (ver as Figuras

9.15 e 9.11). A contração termina quando o Ca^{2+} retorna ao retículo sarcoplasmático e ao líquido extracelular pelas bombas de Ca^{2+} ATPase e pelos contratransportadores de Na^+/Ca^{2+}.

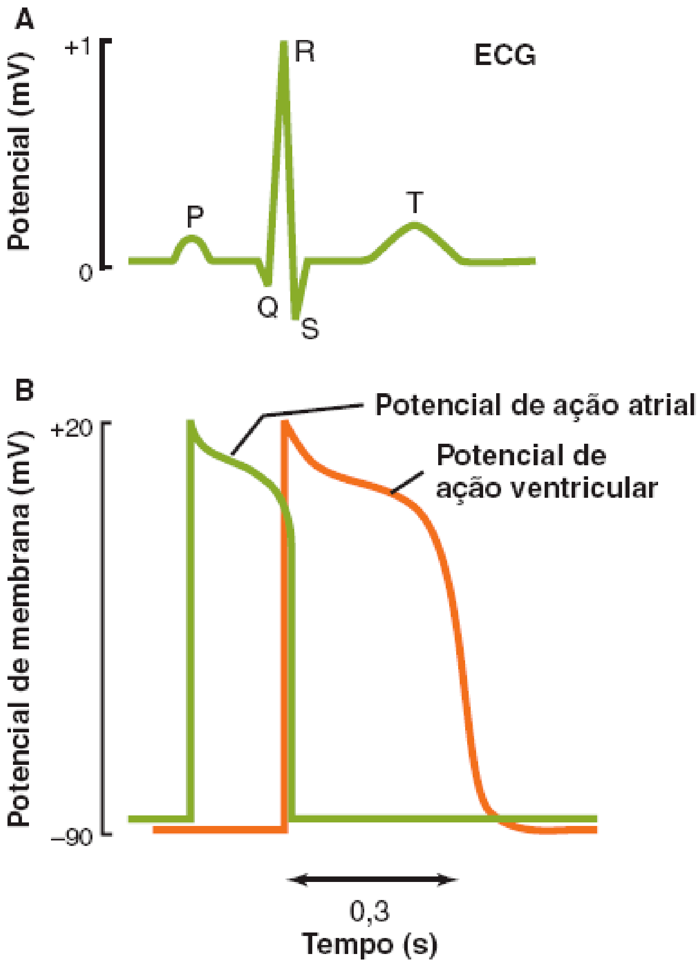


Figura 12.17 A. Eletrocardiograma idealizado registrado a partir de eletrodos colocados nos punhos. **B.** Potenciais de ação registrados a partir de uma única célula muscular atrial e de uma única célula muscular ventricular, sincronizados com o traçado do ECG no painel (**A**). Observe a correspondência da onda P com a despolarização atrial, do complexo QRS com a despolarização ventricular e da onda T com a repolarização ventricular.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como a sequência temporal das ondas em (**A**) seria modificada por um fármaco que reduzisse a corrente de Ca^{2+} de tipo L nas células do nó AV?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A quantidade em que a concentração citosólica de Ca^{2+} aumenta durante a excitação constitui um importante determinante da força da contração do músculo cardíaco. Lembre-se de que, no músculo esquelético, um único potencial de ação libera Ca^{2+} em quantidade suficiente para saturar por completo os locais de troponina que ativam a contração. Por outro lado, a quantidade de Ca^{2+} liberada pelo retículo sarcoplasmático no músculo cardíaco durante um batimento cardíaco em repouso não costuma ser suficiente para saturar todos os locais da troponina. Por conseguinte, o número de pontes cruzadas ativas – e, portanto, a força da contração – pode ser aumentado se houver liberação de maior quantidade de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático (como ocorreria, por exemplo, durante o exercício). Os mecanismos que variam a concentração citosólica de Ca^{2+} serão discutidos adiante.

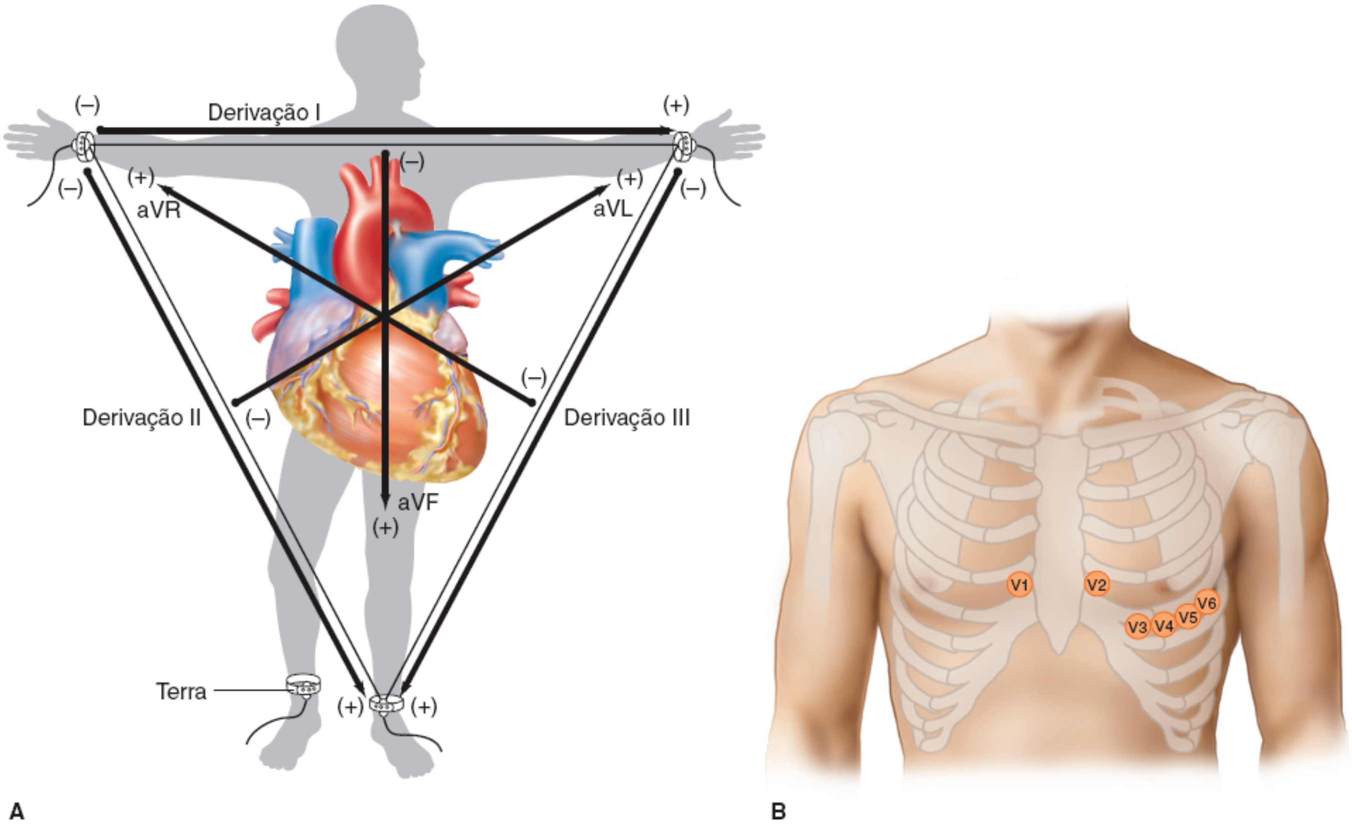


Figura 12.18 Colocação dos eletrodos no eletrocardiograma. Cada uma das 12 derivações utiliza uma combinação diferente de eletrodos de referência (polo negativo) e de registro (polo positivo), fornecendo, assim, diferentes ângulos para a "visão" da atividade elétrica do coração. **A.** As derivações padrão dos membros (I, II e III) formam um triângulo entre os eletrodos nos punhos e na perna esquerda (a perna direita é um eletrodo terra). As derivações aumentadas dividem os ângulos do triângulo ao combinar dois eletrodos como referência. (p. ex., para a derivação aVL, o punho direito e o pé direito são combinados como polo negativo, criando, assim, um ponto de referência ao longo da linha entre eles, apontando para o eletrodo de registro no punho esquerdo). **B.** As derivações precordiais (V1-V6) são eletrodos de registro colocados sobre o tórax, com as derivações dos membros combinadas em um ponto de referência no centro do coração.

Quadro 12.4	**Derivações eletrocardiográficas.**	
Nome da derivação	**Colocação do eletrodo**	
Derivações padrão dos membros	*Eletrodo de referência (–)*	*Eletrodo de registro (+)*
Derivação I	Braço direito	Braço esquerdo
Derivação II	Braço direito	Perna esquerda
Derivação III	Braço esquerdo	Perna esquerda
Derivações aumentadas dos membros		
aVR	Braço esquerdo e perna esquerda	Braço direito
aVL	Braço direito e perna esquerda	Braço esquerdo
aVF	Braço direito e braço esquerdo	Perna esquerda
Derivações precordiais (tórax)		
V1	Derivações dos membros combinadas	4º espaço intercostal, à direita do esterno
V2	Derivações dos membros combinadas	4º espaço intercostal, à esquerda do esterno
V3	Derivações dos membros combinadas	5º espaço intercostal, à esquerda do esterno
V4	Derivações dos membros combinadas	5º espaço intercostal, centrado na clavícula
V5	Derivações dos membros combinadas	5º espaço intercostal, à esquerda de V4
V6	Derivações dos membros combinadas	5º espaço intercostal, sob o braço esquerdo

Período refratário do coração

O músculo cardíaco é incapaz de experimentar a somação das contrações como a que ocorre no músculo esquelético (ver a Figura 9.19), e isso é um aspecto muito bom. Se ocorresse uma contração tetânica prolongada no coração, ele cessaria de funcionar como bomba, visto que os ventrículos só podem se encher adequadamente de sangue enquanto estão relaxados. A incapacidade

do coração de gerar contrações tetânicas resulta do **período refratário absoluto** longo do músculo cardíaco, que é definido como o período durante e após um potencial de ação, quando uma membrana excitável não pode ser reexcitada. Assim como no caso dos neurônios e das fibras musculares esqueléticas, o principal mecanismo consiste na inativação dos canais de Na^+. O período refratário absoluto do músculo esquelético é muito mais curto (1 a 2 ms) do que a duração da contração (20 a 100 ms), de modo que um segundo potencial de ação pode ser produzido enquanto está ainda ocorrendo a contração resultante do primeiro potencial de ação (ver Figura 9.10). Em contrapartida, devido ao platô despolarizado prolongado no potencial de ação do músculo cardíaco, o período refratário absoluto do músculo cardíaco dura quase tanto quanto a contração (aproximadamente 250 ms), e o músculo não pode ser reexcitado diversas vezes durante uma contração que está em andamento (**Figura 12.20**; rever também a Figura 9.41).

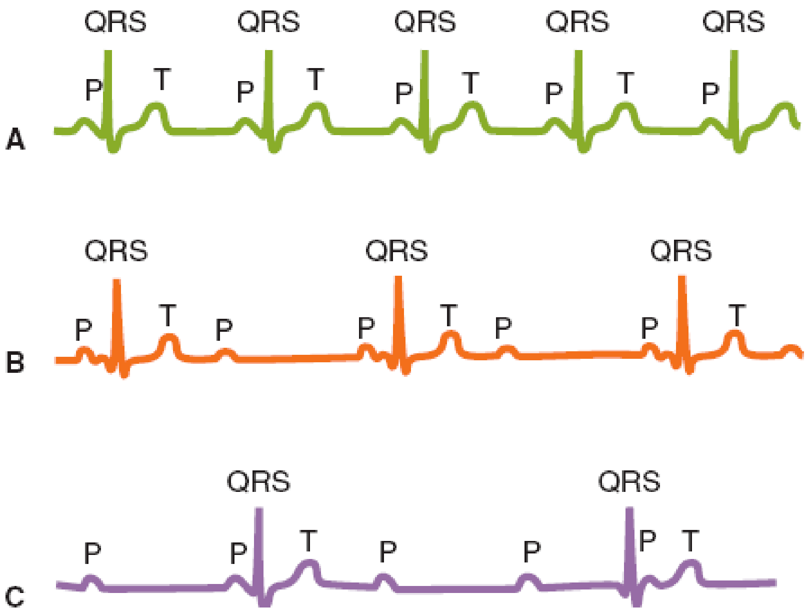


Figura 12.19 Eletrocardiogramas de um indivíduo sadio e de dois indivíduos com bloqueio atrioventricular. **A.** ECG normal. **B.** Bloqueio parcial. A lesão do nó AV possibilita apenas a transmissão de impulso atrial alternado aos ventrículos. Observe que cada segunda onda P não é seguida de QRS e T. **C.** Bloqueio completo. Não há nenhuma sincronia entre as atividades elétricas, atriais e ventriculares, e os ventrículos estão sendo impulsionados por uma célula marca-passo muito lenta no feixe His.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Alguns indivíduos apresentam um defeito potencialmente letal do músculo ventricular, em que a corrente através dos canais de K^+ regulados por voltagem responsáveis pela repolarização está retardada e reduzida. Como esse defeito poderia ser detectado nos registros do ECG?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

12.5 Eventos mecânicos do ciclo cardíaco

O processo ordenado de despolarização descrito nas seções anteriores desencadeia um **ciclo cardíaco** recorrente de contrações e relaxamentos dos átrios e dos ventrículos **(Figura 12.21)**. Em primeiro lugar, iremos apresentar uma visão geral do ciclo, designando as fases e os eventos fundamentais. Em seguida, faremos uma análise mais detalhada do ciclo, com uma discussão das alterações de volume e pressão que causam os eventos.

O ciclo é dividido em duas fases principais, ambas designadas pelos eventos que ocorrem nos ventrículos: o período de contração ventricular e ejeção de sangue, denominado **sístole**, e o período alternado de relaxamento ventricular e enchimento de sangue, denominado **diástole**. Para uma frequência cardíaca típica de 72 bpm, cada ciclo cardíaco tem uma duração aproximada de 0,8 s, com 0,3 s na sístole e 0,5 s na diástole.

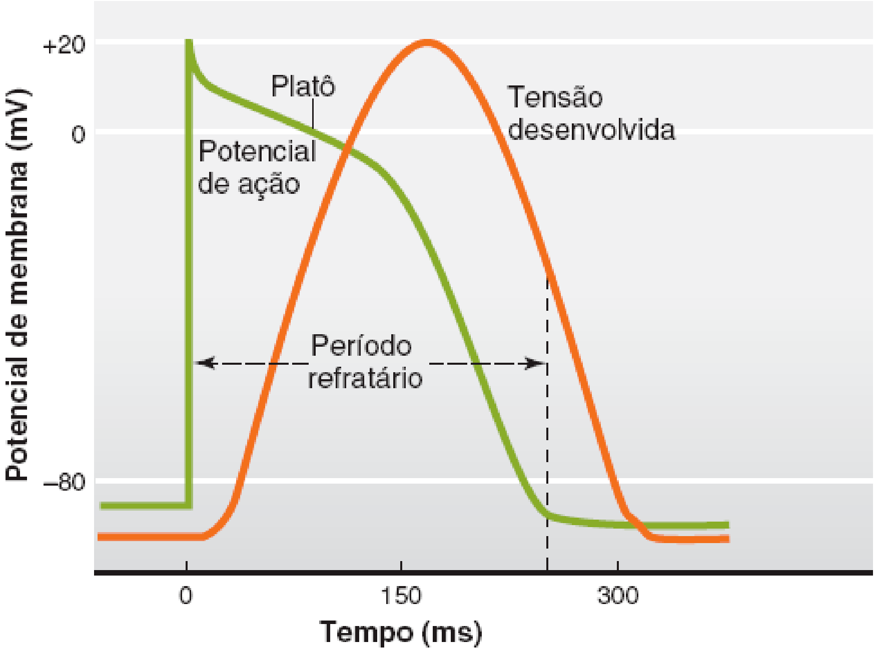


Figura 12.20 Relação entre as alterações do potencial de membrana e a contração em uma célula muscular ventricular. O período refratário dura quase tanto quanto a contração. A escala de tensão não é mostrada.

Conforme ilustrado na Figura 12.21, tanto a sístole quanto a diástole podem ser subdivididas em dois distintos períodos. Durante a primeira parte da sístole, os ventrículos estão se contraindo, porém todas as valvas do coração estão fechadas, de modo que não ocorre nenhuma ejeção de sangue. Esse período é denominado **contração ventricular isovolumétrica**, visto que o volume ventricular é constante (*iso* significa "igual) ou, nesse contexto, "que não muda"). As paredes ventriculares estão desenvolvendo tensão e espremendo o sangue em seu interior, com consequente elevação da pressão arterial ventricular. Entretanto, como o volume de sangue nos ventrículos é constante, e o sangue, como a água, é essencialmente não compressível, as fibras musculares ventriculares não podem se encurtar. Por conseguinte, a contração ventricular isovolumétrica é análoga a uma contração muscular esquelética isométrica; o músculo desenvolve tensão, porém não se encurta.

Quando a pressão crescente nos ventrículos excede a da aorta e do tronco pulmonar, as valvas da aorta e do tronco pulmonar abrem-se, e ocorre o período de **ejeção ventricular** da sístole. O sangue é forçado para dentro da aorta e do tronco pulmonar à medida que as fibras musculares ventriculares em contração se encurtam. O volume de sangue ejetado de cada ventrículo durante a sístole é denominado **volume sistólico (VS)**.

Durante a primeira parte da diástole, os ventrículos começam a relaxar, e ocorre fechamento das valvas da aorta e pulmonar. (Nem todos os fisiologistas e cardiologistas concordam com a linha divisória entre a sístole e a diástole; conforme apresentado aqui, a linha divisória é o ponto em que a contração ventricular cessa e ocorre fechamento das valvas do tronco pulmonar e da aorta.) Neste momento, ocorre também o fechamento das valvas AV; por conseguinte, não há entrada nem saída de sangue dos ventrículos. O volume ventricular não se modifica, e esse período é denominado **relaxamento ventricular isovolumétrico.** Observe, portanto, que os únicos momentos durante o ciclo cardíaco em que todas as valvas estão fechadas são os períodos de contração e relaxamento ventriculares isovolumétricos.

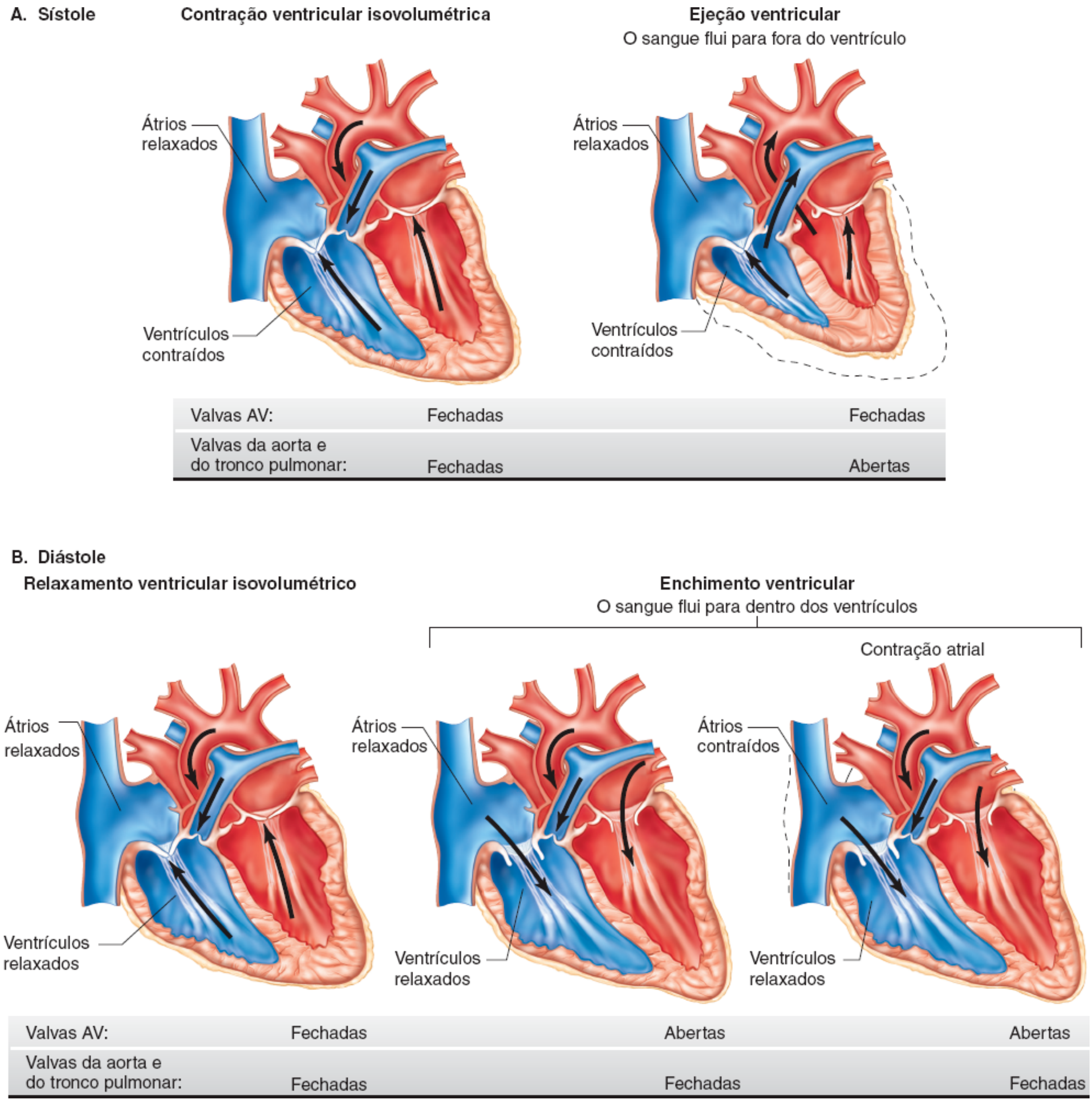


Figura 12.21 Divisões do ciclo cardíaco: sístole (**A**); diástole (**B**). As fases do ciclo são idênticas em ambas as metades do coração. O sentido no qual a diferença de pressão *favorece* o fluxo está indicado por uma seta; entretanto, observe que o fluxo na realidade não irá ocorrer se for impedido por uma valva.

Em seguida, as valvas AV abrem-se, e ocorre **enchimento ventricular** à medida que o sangue flui a partir dos átrios. A contração atrial ocorre no final da diástole, após ter ocorrido a maior parte do enchimento ventricular. O ventrículo recebe sangue durante a maior parte da diástole, e não apenas quando ocorre contração do átrio. Com efeito, no indivíduo em repouso, aproximadamente 80% do enchimento ventricular ocorrem antes da contração atrial.

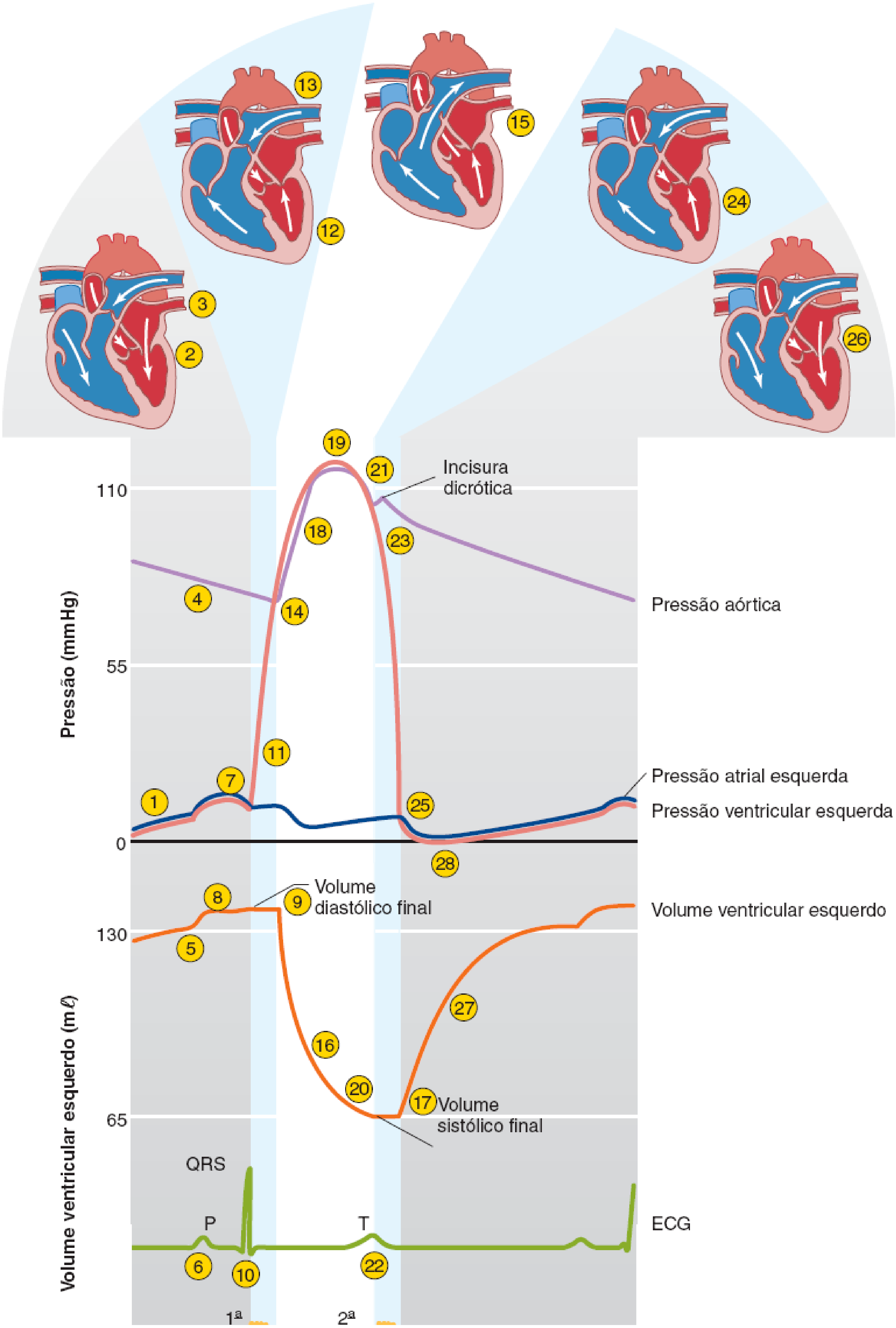
Isso completa a orientação básica. Utilizando a **Figura 12.22**, podemos agora analisar as alterações de pressão e de volume que ocorrem no átrio esquerdo, no ventrículo esquerdo e na aorta durante o ciclo cardíaco. Os eventos no lado direito do coração são muito semelhantes, exceto pelas pressões absolutas.

Meio da diástole até o final da diástole

Nossa análise dos eventos que ocorrem no átrio e no ventrículo esquerdos e na aorta começa no lado extremo esquerdo da Figura 12.22 com os eventos do meio até o final da diástole. Os números que se seguem correspondem aos eventos numerados apresentados na figura.

(1) Tanto o átrio quanto o ventrículo esquerdos estão relaxados, porém a pressão atrial é ligeiramente mais alta do que a pressão ventricular, visto que o átrio está recebendo sangue proveniente das veias.

② A valva AV é mantida aberta por essa diferença de pressão, e o sangue das veias pulmonares que entra no átrio continua no ventrículo.



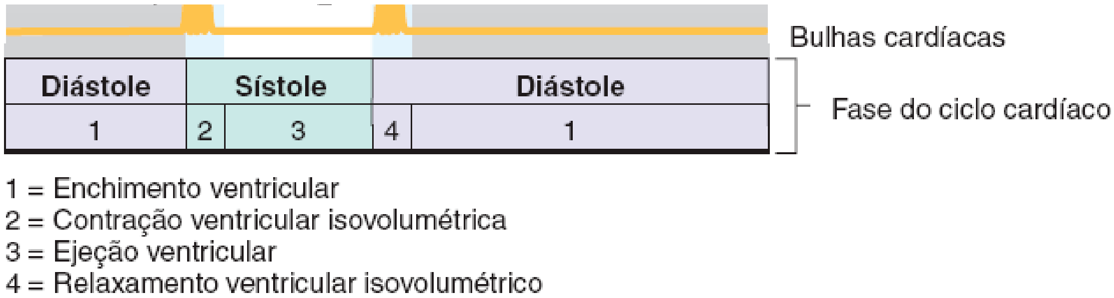


Figura 12.22 Resumo dos eventos no átrio esquerdo, no ventrículo esquerdo e na aorta durante o ciclo cardíaco (algumas vezes denominado diagrama de "Wiggers"). Ver o texto para descrição das etapas numeradas.

Para ressaltar um aspecto assinalado anteriormente, todas as valvas do coração oferecem uma resistência muito pequena quando abertas, de modo que são necessárias diferenças de pressão muito pequenas para produzir fluxos relativamente grandes.

(3) Observe que, neste momento e durante toda diástole, a valva da aorta está fechada, visto que a pressão aórtica está mais alta do que a pressão ventricular.

(4) Durante toda diástole, a pressão aórtica diminui lentamente, visto que o sangue está saindo das artérias e passando pelo sistema vascular.

(5) Em contrapartida, a pressão ventricular está aumentando ligeiramente, visto que o sangue proveniente do átrio está entrando no ventrículo relaxado, com consequente expansão do volume ventricular.

(6) Próximo ao final da diástole, o nó SA dispara, e ocorre despolarização dos átrios, conforme indicado pela onda P do ECG.

(7) A contração do átrio provoca aumento da pressão atrial.

(8) O aumento da pressão atrial força um pequeno volume de sangue adicional para dentro do ventrículo, algumas vezes designado como "pontapé atrial".

(9) Isso nos leva ao final da diástole ventricular, de modo que a quantidade de sangue existente no ventrículo nesse momento é denominada **volume diastólico final (*VDF*)**.

Sístole

Até agora, o ventrículo estava relaxado à medida que se enchia de sangue. Entretanto, imediatamente após a contração atrial, os ventrículos começam a se contrair.

(10) A partir do nó AV, a onda de despolarização passa para dentro e através do tecido ventricular – conforme indicado pelo complexo QRS do ECG –, e isso desencadeia a contração ventricular.

(11) À medida que o ventrículo se contrai, a pressão ventricular aumenta rapidamente; quase imediatamente, essa pressão ultrapassa a pressão atrial.

(12) Essa alteração do gradiente de pressão força o fechamento da valva AV, o que impede o fluxo retrógrado de sangue para dentro do átrio.

(13) Como a pressão aórtica ainda excede a pressão ventricular nesse momento, a valva da aorta permanece fechada, e o ventrículo não pode se esvaziar, apesar de sua contração. Em seguida, por um breve período, todas as valvas estão fechadas durante essa fase de contração ventricular isovolumétrica. A protrusão retrógrada das valvas AV fechadas produz uma pequena deflexão ascendente na onda de pressão atrial.

(14) Essa fase breve termina quando a rápida elevação da pressão ventricular ultrapassa a pressão aórtica.

(15) O gradiente de pressão força agora a abertura da valva da aorta, e começa a ejeção ventricular.

(16) A curva de volume ventricular mostra que a ejeção é rápida no início e, em seguida, torna-se mais lenta.

(17) A quantidade de sangue que permanece no ventrículo após a ejeção é denominada **volume sistólico final (*VSF*)**.

Observe que o ventrículo não se esvazia por completo. O volume de sangue que sai durante cada ciclo é a diferença entre aquele que é contido no final da diástole e aquele que permanece no final da sístole. Por conseguinte,

$$\underset{VS}{\text{volume sistólico}} = \underset{VDF}{\text{volume diastólico final}} - \underset{VSF}{\text{volume sistólico final}}$$

Como mostra a Figura 12.22, os valores típicos para um adulto em repouso são os seguintes: volume diastólico final = 135 $m\ell$, volume sistólico final = 65 $m\ell$ e volume sistólico = 70 $m\ell$.

(18) À medida que o sangue flui para dentro da aorta, a pressão aórtica aumenta, juntamente com a pressão ventricular. Durante toda ejeção, existem diferenças de pressão muito pequenas entre o ventrículo e a aorta, visto que a valva da aorta aberta oferece pouca

resistência ao fluxo.

(19) Observe que as pressões ventricular e aórtica máximas são alcançadas antes do final da ejeção ventricular, isto é, essas pressões começam a diminuir durante a última parte da sístole, apesar da contração ventricular continuada. Isso se deve ao fato de que a força da contração ventricular diminui durante a parte final da sístole.

(20) Essa redução de força é demonstrada pela redução da velocidade de ejeção do sangue durante a última parte da sístole.

(21) O volume e a pressão na aorta diminuem à medida que a velocidade de ejeção do sangue dos ventrículos torna-se mais lenta do que a velocidade com que o sangue drena das artérias para os tecidos.

Início da diástole

Essa fase da diástole começa com o relaxamento do músculo ventricular e o término da ejeção.

(22) Lembre-se de que a onda T do ECG corresponde à repolarização ventricular.

(23) À medida que os ventrículos relaxam, a pressão ventricular diminui abaixo da pressão aórtica, que permanece significativamente elevada, devido ao volume de sangue que acabou de entrar. A mudança no gradiente de pressão força o fechamento da valva da aorta. A combinação da retração elástica da aorta e rebote do sangue contra a valva produz um rebote da pressão aórtica, denominado **incisura dicrótica**.

(24) A valva AV também permanece fechada, visto que a pressão ventricular ainda está mais elevada do que a pressão atrial. Em seguida, por um breve período, todas as valvas mais uma vez estão fechadas durante essa fase do relaxamento ventricular isovolumétrico.

(25) Esta fase termina quando a pressão ventricular em rápido declínio diminui abaixo da pressão atrial.

(26) Essa alteração no gradiente de pressão resulta em abertura da valva AV.

(27) O sangue venoso que se acumulou no átrio desde o fechamento da valva AV flui rapidamente para dentro dos ventrículos.

(28) A velocidade do fluxo sanguíneo aumenta durante essa fase de enchimento inicial, devido a uma rápida diminuição da pressão ventricular. Isso ocorre porque a contração prévia do ventrículo comprimiu os elementos elásticos da câmara, de modo que o ventrículo tende, na realidade, a se retrair para fora com o término da sístole. Por sua vez, essa expansão diminui a pressão ventricular mais rapidamente do que ocorreria de outro modo e pode até criar uma pressão negativa (subatmosférica). Por conseguinte, alguma energia é armazenada dentro do miocárdio durante a contração, e a sua liberação durante o relaxamento subsequente ajuda o enchimento.

O fato de que a maior parte do enchimento ventricular está completa durante o início da diástole é de grande importância. Isso assegura que o enchimento não seja gravemente comprometido durante períodos em que o coração bate muito rapidamente, e a duração da diástole e, portanto, o tempo total de enchimento estão reduzidos. Entretanto, quando são alcançadas frequências cardíacas de aproximadamente 200 bpm ou mais, o tempo de enchimento torna-se inadequado, e o volume de sangue bombeado durante cada batimento diminui. O significado clínico disso será descrito na Seção E.

O enchimento ventricular inicial também explica por que os defeitos de condução que eliminam os átrios como bombas efetivas não comprometem seriamente o enchimento ventricular, pelo menos em indivíduos em repouso sadios nos demais aspectos. Isso é verdadeiro, por exemplo, na ***fibrilação atrial***, um estado em que as células dos átrios sofrem contração de modo totalmente descoordenado, de modo que os átrios não conseguem trabalhar como bombas efetivas.

Pressões da circulação pulmonar

As mudanças de pressão no ventrículo direito e nas artérias pulmonares **(Figura 12.23)** assemelham-se qualitativamente àquelas que acabamos de descrever para o ventrículo esquerdo e a aorta. Todavia, existem notáveis diferenças quantitativas. As pressões sistólica e diastólica típicas na artéria pulmonar são de 25 e 10 mmHg, respectivamente, em comparação com as pressões arteriais sistêmicas de 120 e 80 mmHg. Por conseguinte, a circulação pulmonar é um sistema de baixa pressão, por motivos que serão descritos mais adiante. Essa diferença reflete-se claramente na anatomia ventricular – a parede do ventrículo direito é muito mais fina que a do ventrículo esquerdo. Entretanto, apesar da diferença de pressão durante a contração, os volumes sistólicos de ambos os ventrículos são idênticos.

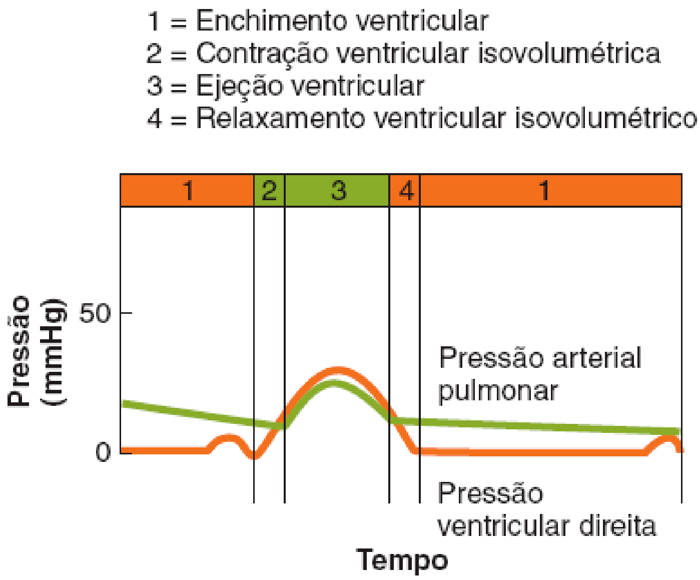


Figura 12.23 Pressões no ventrículo direito e na artéria pulmonar durante o ciclo cardíaco. Observe que as pressões são mais baixas do que no ventrículo esquerdo e na aorta.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se uma pessoa tiver um orifício no septo interventricular, o sangue ejetado na aorta apresentará níveis de oxigênio abaixo do normal?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Bulhas cardíacas

Duas **bulhas cardíacas**, que resultam da contração cardíaca, são normalmente ouvidas por meio de um estetoscópio colocado sobre a parede torácica. A primeira bulha, um som grave e suave *lub*, está associada ao fechamento das valvas AV; a segunda bulha, um som mais alto *dup*, está associada ao fechamento das valvas do tronco pulmonar e da aorta. Observe na Figura 12.22 que o som *lub* marca o início da sístole, enquanto o som *dup* ocorre no início da diástole. Esses sons, que resultam de vibrações causadas pelo fechamento das valvas, são normais; todavia, outros sons, conhecidos como ***sopros cardíacos***, podem constituir um sinal de doença cardíaca.

Os sopros podem ser produzidos por defeitos cardíacos que causam turbulência do fluxo sanguíneo. Normalmente, o fluxo sanguíneo através das valvas e dos vasos é um **fluxo laminar** – isto é, flui em camadas concêntricas suaves **(Figura 12.24)**. O fluxo turbulento pode ser causado pelo rápido fluxo de sangue no sentido habitual através de uma valva anormalmente estreitada (***estenose***); pelo fluxo retrógrado de sangue através de uma valva permeável lesionada (***insuficiência***); ou pelo fluxo de sangue entre os dois átrios ou os dois ventrículos através de um pequeno orifício na parede que os separa (denominado ***comunicação interatrial*** ou ***interventricular***).

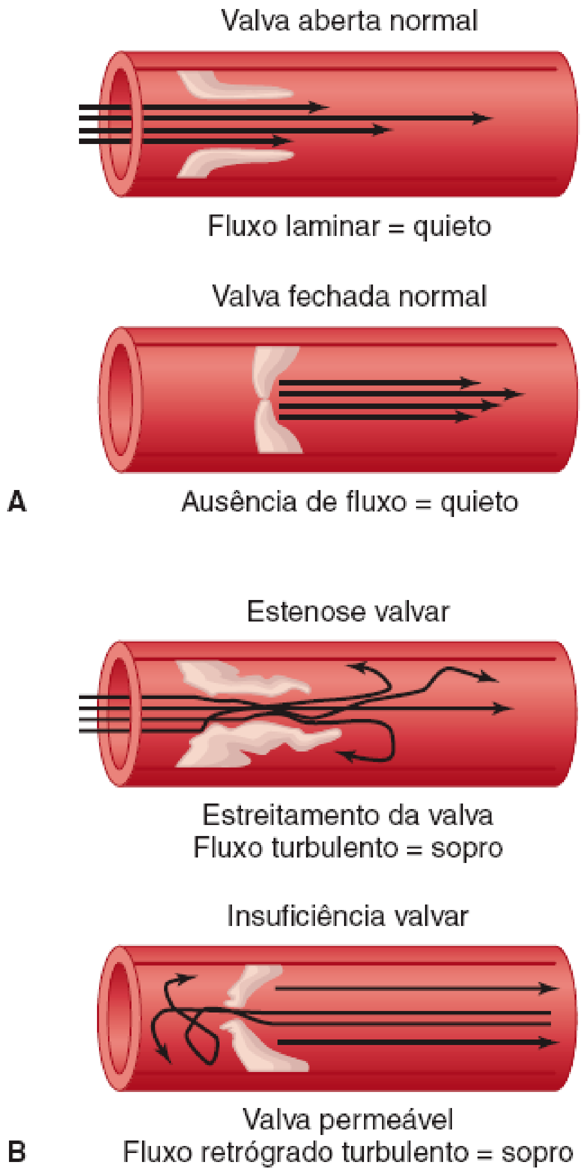


Figura 12.24 Defeitos das valvas cardíacas causando fluxo sanguíneo turbulento e sopros. **A.** As valvas normais possibilitam um fluxo laminar suave de sangue na direção anterógrada quando abertas e impedem o fluxo retrógrado de sangue quando fechadas. Nenhum som é audível em ambos os estados. **B.** A estenose das valvas provoca um rápido fluxo anterógrado turbulento de sangue, produzindo um sopro sibilante de alta tonalidade. A insuficiência valvar resulta em fluxo retrógrado turbulento quando a valva deveria estar fechada, causando um sopro gorgolejante de baixa intensidade.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que defeito(s) valvar(es) seria(m) indicado(s) pela seguinte sequência de bulhas cardíacas: *lub-sibilante-dup-gorgolejo*?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O momento e a localização exatos do sopro fornecem ao médico um poderoso indício para o diagnóstico. Por exemplo, um sopro audível durante toda sístole sugere estenose da valva do tronco pulmonar ou da aorta ou insuficiência da valva AV, ou um orifício no septo interventricular. Por outro lado, um sopro audível durante a diástole sugere estenose da valva AV ou insuficiência da valva do tronco pulmonar ou da aorta.

12.6 Débito cardíaco

O volume de sangue bombeado por cada ventrículo, em função do tempo, habitualmente expresso em litros por minuto, é denominado **débito cardíaco (DC)**. No estado de equilíbrio dinâmico, o débito cardíaco que flui pelos circuitos sistêmico e pulmonar é o mesmo.

O débito cardíaco é calculado multiplicando-se a frequência cardíaca (FC) – o número de batimentos por minuto – pelo volume sistólico (VS) – o volume de sangue ejetado por cada ventrículo a cada batimento:

$$DC = FC \times VS$$

Por exemplo, se cada ventrículo tiver uma frequência de 72 bpm e ejetar 70 mℓ de sangue a cada batimento, o débito cardíaco será:

$$DC = 72 \text{ bpm} \times 0{,}07\ \ell/\text{batimento} = 5{,}0\ \ell/\text{min}$$

Esses valores são típicos de um adulto de constituição média em repouso. Tendo em vista que o volume total de sangue é, em média, de cerca de 5,5 ℓ, quase todo o sangue é bombeado uma vez pelo circuito a cada minuto. Durante períodos de exercício intenso em atletas bem treinados, o débito cardíaco pode alcançar 35 ℓ/min; todo o volume de sangue é bombeado pelo circuito quase sete vezes por minuto! Até mesmo os indivíduos sedentários não treinados podem alcançar débitos cardíacos de 20 a 25 ℓ/min durante o exercício.

A descrição seguinte dos fatores que alteram os dois determinantes do débito cardíaco – a frequência cardíaca e o volume sistólico – aplicam-se em todos os aspectos em ambos os lados direito e esquerdo do coração, visto que o volume sistólico e a frequência cardíaca são os mesmos para ambos em condições de equilíbrio dinâmico. A frequência cardíaca e o volume sistólico nem sempre se modificam no mesmo sentido. Por exemplo, o volume sistólico diminui após a ocorrência de perda de sangue, enquanto a frequência cardíaca aumenta. Essas alterações produzem efeitos opostos sobre o débito cardíaco.

Controle da frequência cardíaca

O batimento rítmico do coração em uma frequência de aproximadamente 100 bpm irá ocorrer na ausência completa de qualquer influência nervosa ou hormonal sobre o nó SA. Esta é a frequência de descarga autônoma inerente do nó SA. Entretanto, a frequência cardíaca pode ser mais lenta ou mais rápida do que esse valor, visto que o nó SA normalmente encontra-se sob a influência constante dos nervos e dos hormônios.

Numerosos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos e simpáticos terminam no nó SA. A atividade dos neurônios parassimpáticos (que seguem o seu trajeto nos nervos vagos) provoca diminuição da frequência cardíaca, enquanto a atividade nos neurônios simpáticos produz um aumento. No estado de repouso, a atividade parassimpática para o coração é consideravelmente maior do que a simpática, de modo que a frequência cardíaca normal em repouso de cerca de 70 a 75 bpm está bem abaixo da frequência inerente de 100 bpm.

A **Figura 12.25** ilustra como a atividade simpática e a atividade parassimpática influenciam a função do nó SA. A estimulação simpática aumenta a inclinação do potencial marca-passo, aumentando a permeabilidade dos canais tipo F. Como a principal corrente através desses canais consiste na entrada de Na^+ na célula, ocorre despolarização mais rápida. Em consequência, as células do nó SA alcançam mais rapidamente o limiar, e a frequência cardíaca aumenta. O aumento dos impulsos parassimpáticos exerce o efeito oposto – a inclinação do potencial marca-passo diminui, devido a uma redução da corrente de influxo. Por conseguinte, o limiar é alcançado mais lentamente, e a frequência cardíaca diminui. A estimulação parassimpática também hiperpolariza as membranas plasmáticas das células do nó SA, aumentando a sua permeabilidade ao K^+. Por conseguinte, o potencial marca-passo começa a partir de um valor mais negativo (mais próximo do potencial de equilíbrio do K^+) e apresenta uma inclinação reduzida.

Outros fatores além dos nervos cardíacos também podem alterar a frequência cardíaca. A epinefrina, o principal hormônio liberado pela medula suprarrenal, acelera o coração ao atuar sobre os mesmos receptores beta-adrenérgicos no nó SA que a norepinefrina liberada dos neurônios. A frequência cardíaca também é sensível a alterações na temperatura corporal, nas concentrações plasmáticas de eletrólitos, hormônios além da epinefrina e adenosina – um metabólito produzido pelas células miocárdicas. Entretanto, esses fatores normalmente são de menor importância do que os nervos cardíacos. A **Figura 12.26** fornece um resumo dos principais determinantes da frequência cardíaca.

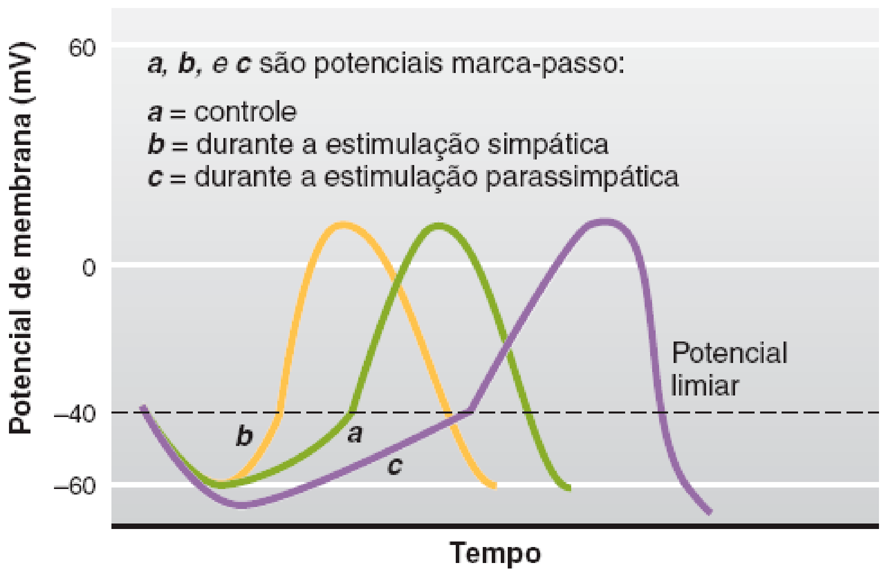


Figura 12.25 Efeitos da estimulação nervosa simpática e parassimpática sobre a inclinação do potencial marca-passo de uma célula do nó SA. Observe que a estimulação parassimpática não apenas reduz a inclinação do potencial marca-passo, mas também faz com que o potencial de membrana seja mais negativo antes do início do potencial marca-passo. Fonte: Adaptada de Hoffman, B. F., and P. E. Cranefiled: "*Electrophysiology of the Heart*," McGraw-Hill, New York, 1960.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

■ A estimulação parassimpática também aumenta o retardo entre as contrações atriais e ventriculares. Qual é o mecanismo iônico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

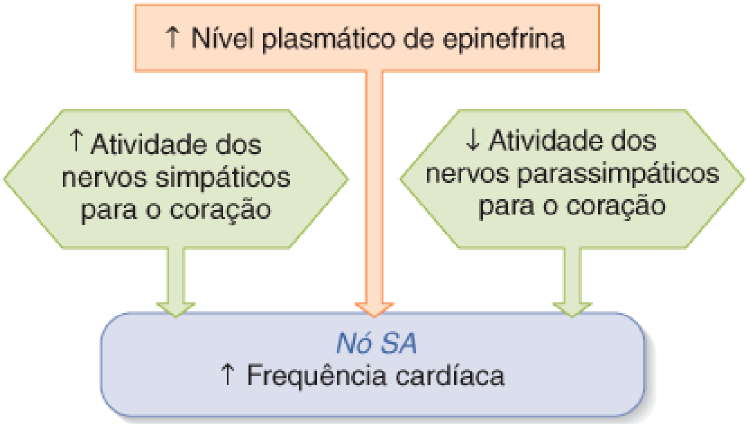


Figura 12.26 Principais fatores que influenciam a frequência cardíaca. Todos os efeitos são exercidos sobre o nó SA. A figura mostra como a frequência cardíaca é aumentada; a inversão de todas as setas nos boxes ilustraria como a frequência cardíaca pode ser diminuída.

Os neurônios simpáticos e parassimpáticos inervam não apenas o nó SA, mas também outras partes do sistema de condução. A estimulação simpática aumenta a velocidade de condução através de todo o sistema de condução cardíaco, enquanto a estimulação parassimpática diminui a velocidade de propagação da excitação através dos átrios e do nó AV. A regulação autônoma da frequência cardíaca fornece um dos melhores exemplos do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

Controle do volume sistólico

A segunda variável que determina o débito cardíaco é o volume sistólico – o volume de sangue ejetado por cada ventrículo durante cada contração. Lembre-se de que os ventrículos não se esvaziam por completo durante a contração. Por conseguinte, uma contração mais forte pode produzir aumento do volume sistólico ao provocar maior esvaziamento. Diversos fatores podem produzir alterações da força durante a ejeção do volume sistólico; entretanto, três desses fatores são predominantes na maioria das condições fisiológicas e fisiopatológicas: (1) alterações no volume diastólico final (o volume de sangue nos ventrículos exatamente antes da contração, algumas vezes designado como **pré-carga**); (2) alterações na magnitude do impulso do sistema nervoso simpático para os ventrículos; e (3) alterações na **pós-carga** (*i. e.*, as pressões arteriais contra as quais os ventrículos bombeiam.

Relação entre o volume diastólico final ventricular e o volume sistólico | Mecanismo de Frank-Starling. As propriedades mecânicas do músculo cardíaco formam a base de um mecanismo inerente para alterar a força da contração e o volume sistólico; o ventrículo se contrai com mais força durante a sístole, quando teve maior grau de enchimento durante a diástole. Em outras palavras, estando todos os outros fatores iguais, o volume sistólico aumenta quando o volume diastólico final aumenta. Isso é ilustrado graficamente como **curva de função ventricular** (Figura 12.27). Essa relação entre volume sistólico e volume diastólico final é conhecida como **mecanismo de Frank-Starling** (também denominado *lei de Starling do coração*) em homenagem aos dois fisiologistas que o identificaram.

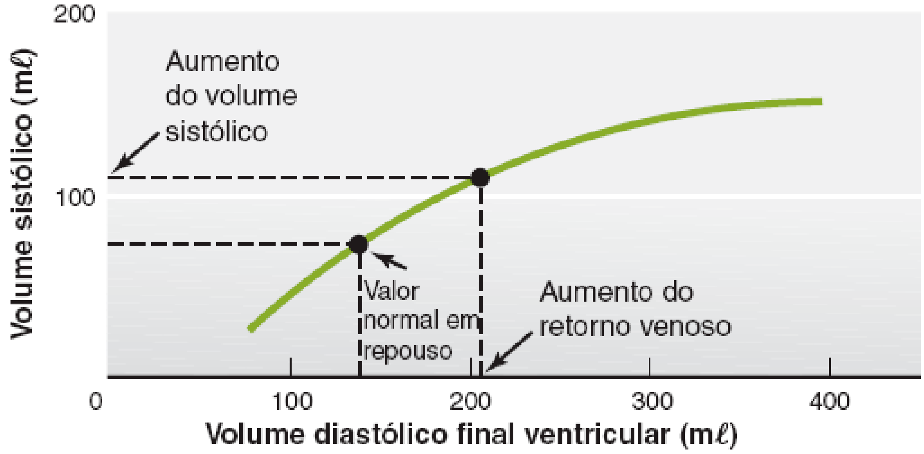


Figura 12.27 Curva da função ventricular, que expressa a relação entre o volume diastólico final ventricular e o volume sistólico (mecanismo de Frank-Starling). O eixo horizontal poderia ter sido marcado como "comprimento do sarcômero", e o vertical, como "força contrátil". Em outras palavras, trata-se de uma curva de comprimento-tensão, análoga àquela do músculo esquelético (ver Figura 9.21). Com volumes muito altos, a força (e, portanto, o volume sistólico) declina, como ocorre no músculo esquelético (não mostrado).

O que explica o mecanismo de Frank-Starling? Basicamente, trata-se de uma relação de comprimento-tensão, conforme descrito para o músculo esquelético na Figura 9.21, visto que o volume diastólico final constitui um importante determinante do grau de estiramento dos sarcômeros ventriculares exatamente antes da contração: quanto maior o volume diastólico final, maior o estiramento e mais forte a contração. Entretanto, uma comparação da Figura 12.27 com a Figura 9.21 revela uma importante diferença na relação de comprimento-tensão entre o músculo esquelético e o músculo cardíaco. O ponto normal para o músculo cardíaco em um indivíduo em repouso não está no seu comprimento ideal para a contração, como no caso da maioria dos músculos esqueléticos em repouso, porém está localizado na fase de elevação da curva. Por esse motivo, maior enchimento provoca estiramento adicional das fibras musculares cardíacas e aumenta a força de contração.

Os mecanismos que ligam as mudanças no comprimento do músculo com as alterações na força muscular são mais complexos no músculo cardíaco do que no músculo esquelético. Além de modificar a sobreposição dos filamentos espessos e finos, o alongamento das células musculares cardíacas para o seu comprimento ideal diminui o espaço entre os filamentos espessos e finos (possibilitando a ligação de mais pontes cruzadas durante uma contração), aumenta a sensibilidade da troponina para a ligação do Ca^{2+} e também aumenta a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.

O significado do mecanismo de Frank-Starling é o seguinte: em qualquer frequência cardíaca determinada, um aumento do **retorno venoso** – o fluxo de sangue proveniente das veias para dentro do coração – automaticamente força um aumento do débito cardíaco ao aumentar o volume diastólico final e, portanto, o volume sistólico. Uma função importante dessa relação consiste em manter a igualdade dos débitos cardíacos direito e esquerdo. Por exemplo, se o lado direito do coração começar subitamente a bombear mais sangue do que o lado esquerdo, o aumento do fluxo sanguíneo que retorna para o ventrículo esquerdo irá automaticamente produzir um aumento no débito ventricular esquerdo. Isso assegura que não ocorrerá acúmulo de sangue na circulação pulmonar.

Regulação simpática. Os nervos simpáticos estão distribuídos por todo o miocárdio. O neurotransmissor simpático, a norepinefrina, atua sobre os receptores beta-adrenérgicos para aumentar a **contratilidade** ventricular, definida como a força de contração *em qualquer volume diastólico final determinado*. A epinefrina plasmática que atua sobre esses receptores também aumenta a contratilidade miocárdica. Por conseguinte, o aumento da força de contração e o aumento do volume sistólico em consequência da estimulação nervosa simpática ou da epinefrina circulante são independentes de uma alteração no volume diastólico final ventricular.

Uma alteração na força de contração, devido a um aumento do volume diastólico final (mecanismo de Frank-Starling), não reflete um aumento da contratilidade. O aumento da contratilidade é especificamente definido como um aumento da força de contração em *qualquer* volume diastólico final determinado.

A distinção entre o mecanismo de Frank-Starling e a estimulação simpática está ilustrada na **Figura 12.28A**. A curva de função ventricular em verde é a mesma mostrada na Figura 12.27. A curva de função ventricular na cor laranja foi obtida do mesmo coração durante a estimulação nervosa simpática. O mecanismo de Frank-Starling ainda se aplica; todavia, durante a estimulação simpática, o volume sistólico é maior em qualquer volume diastólico final determinado. Em outras palavras, o aumento da contratilidade leva a uma ejeção mais completa do volume diastólico final ventricular.

Uma maneira de quantificar a contratilidade consiste no uso da **fração de ejeção (FE)**, definida como a razão entre o volume sistólico (*VS*) e o volume diastólico final (*VDF*):

$$FE = VS/VDF$$

Quando expressa como porcentagem, a fração de ejeção situa-se, em média, entre 50 e 75% em condições de repouso no coração saudável. O aumento da contratilidade provoca um aumento na fração de ejeção.

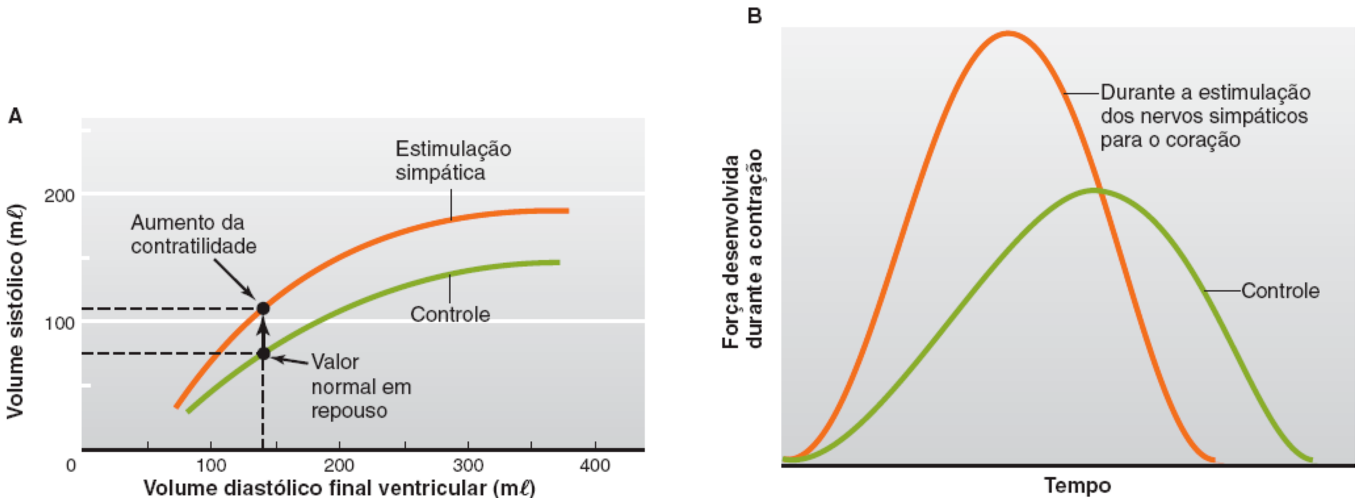


Figura 12.28 A estimulação simpática causa aumento da contratilidade do músculo ventricular. **A.** O volume sistólico está aumentado em qualquer volume diastólico final determinado. **B.** Tanto a velocidade de desenvolvimento da força quanto a velocidade de relaxamento aumentam, assim como a força máxima desenvolvida.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Calcular a fração de ejeção e o volume sistólico final em condições de controle e de estimulação simpática com um volume diastólico final de 140 mℓ.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A estimulação simpática aumentada do miocárdio não apenas provoca uma contração mais poderosa, mas também faz com que tanto a contração quanto o relaxamento dos ventrículos ocorram mais rapidamente (**Figura 12.28B**). Estes últimos efeitos são muito importantes, visto que, conforme descrito anteriormente, o aumento da atividade simpática para o coração também aumenta a frequência cardíaca. Com o aumento da frequência cardíaca, o tempo disponível para o enchimento diastólico diminui, porém a contração e o relaxamento mais rápidos, induzidos simultaneamente pelos neurônios simpáticos, compensam, em parte, esse problema, permitindo que maior fração do ciclo cardíaco esteja disponível para enchimento.

Os mecanismos celulares envolvidos na regulação simpática da contratilidade miocárdica são mostrados na **Figura 12.29**. Os receptores adrenérgicos ativam uma cascata acoplada à proteína G, que inclui a produção de cAMP e a ativação de uma proteinoquinase. Diversas proteínas envolvidas no acoplamento excitação-contração são fosforiladas pela quinase, o que aumenta a contratilidade. Essas proteínas incluem:

- Os canais de Ca^{2+} do tipo L na membrana plasmática
- O receptor de rianodina e proteínas associadas na membrana do retículo sarcoplasmático
- Proteínas dos filamentos finos – em particular, a troponina
- Proteínas dos filamentos espessos associadas às pontes cruzadas
- Proteínas envolvidas no bombeamento de Ca^{2+} de volta ao retículo sarcoplasmático.

Devido a essas alterações, a concentração citosólica de Ca^{2+} aumenta mais rapidamente e alcança maior valor durante a excitação; o Ca^{2+} retorna mais rapidamente a seu valor de pré-excitação após a excitação; e a velocidade de ativação das pontes cruzadas e a do ciclo são aceleradas. O resultado final consiste na contração mais forte e mais rápida observada durante a ativação simpática do coração.

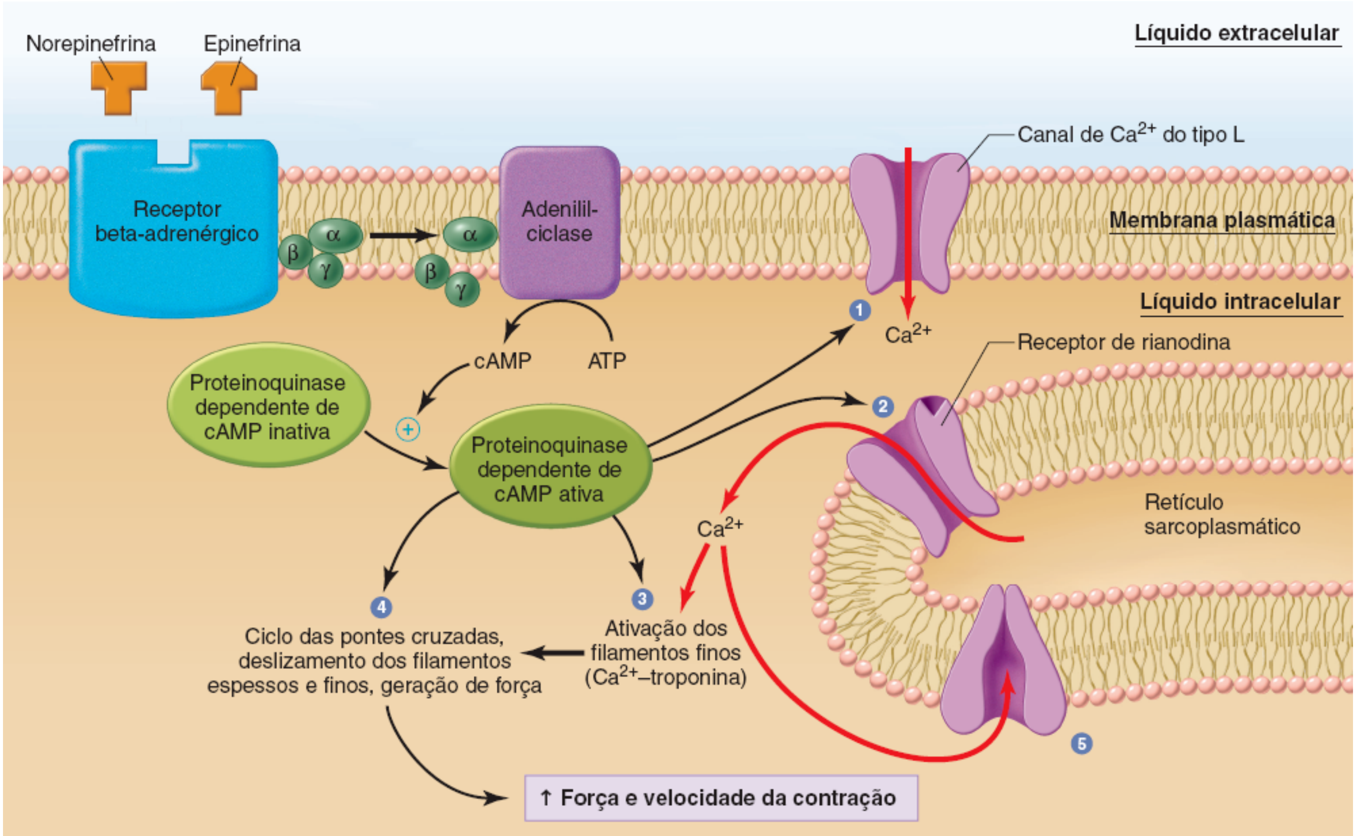


Figura 12.29 Mecanismos dos efeitos simpáticos sobre a contratilidade das células musculares cardíacas. Em algumas das vias, a quinase fosforila proteínas acessórias que não são mostradas.

Há pouca inervação parassimpática dos ventrículos, de modo que o sistema parassimpático normalmente só exerce um efeito direto insignificante sobre a contratilidade ventricular.

O **Quadro 12.5** fornece um resumo dos efeitos dos nervos autônomos sobre a função cardíaca.

Pós-carga. Um aumento da pressão arterial tende a reduzir o volume sistólico. À semelhança de um músculo esquelético que levanta um peso, isso se deve ao fato de que a pressão arterial representa uma "carga" contra a qual o músculo ventricular em contração deve trabalhar quando ele está ejetando o sangue. Um termo utilizado para descrever o quanto o coração precisa trabalhar arduamente para ejetar o sangue é a *pós-carga*. Quanto maior a carga, menor o número de fibras musculares em contração que pode ser encurtado em determinada contratilidade (ver a Figura 9.17). Esse fator não será discutido de modo pormenorizado, visto que, no coração normal, vários ajustes inerentes reduzem ao máximo a influência global da pressão arterial sobre o volume sistólico. Todavia, nas seções dedicadas à hipertensão arterial e à insuficiência cardíaca, veremos que as alterações na resistência vascular e os aumentos a longo prazo da pressão arterial podem enfraquecer o coração e, consequentemente, influenciar o volume sistólico.

A **Figura 12.30** integra os fatores que determinam o volume sistólico e a frequência cardíaca, fornecendo um resumo do controle do débito cardíaco.

12.7 Medida da função cardíaca

Nos seres humanos, o débito cardíaco e a função cardíaca podem ser medidos por uma variedade de métodos. Por exemplo, a ***ecocardiografia*** pode ser usada para obter imagens bi e tridimensionais do coração durante todo o ciclo cardíaco. Nesse exame, ondas ultrassônicas são dirigidas ao coração, e os ecos que retornam são plotados eletronicamente por computador para produzir imagens contínuas do coração. Essa técnica pode detectar o funcionamento anormal das valvas cardíacas ou contrações das paredes cardíacas, mas também pode ser utilizada para medir a fração de ejeção.

Quadro 12.5	Efeito dos nervos autônomos sobre o coração.	
Área afetada	**Nervos simpáticos (norepinefrina nos receptores beta-adrenérgicos)**	**Nervos parassimpáticos (ACh nos receptores muscarínicos)**
Nó SA	Aumento da frequência cardíaca	Diminuição da frequência cardíaca
Nó AV	Aumento da velocidade de condução	Diminuição da velocidade de condução

Músculo atrial	Aumento da contratilidade	Diminuição da contratilidade
Músculo ventricular	Aumento da contratilidade	Sem efeito significativo

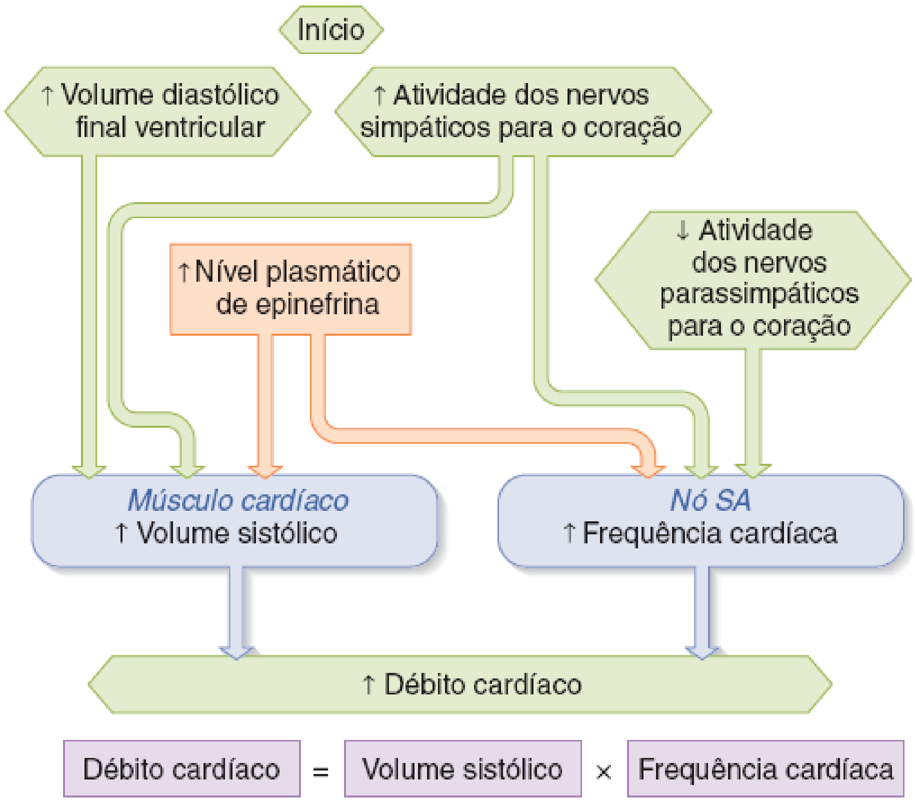


Figura 12.30 Principais fatores envolvidos no aumento do débito cardíaco. A inversão de todas as setas nos boxes ilustraria como o débito cardíaco pode ser diminuído.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Examinando a Figura 12.12, lembre-se de que os nervos parassimpáticos não inervam os ventrículos. Isso faz com que seja impossível haver uma influência da atividade parassimpática sobre o volume sistólico?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A ecocardiografia é uma técnica não invasiva, visto que todos os componentes usados permanecem fora do corpo. Outras técnicas de visualização são invasivas. Uma delas, a ***angiografia cardíaca***, exige a introdução temporária de um tubo fino e flexível, denominado cateter, através de uma artéria ou veia até o coração. Em seguida, injeta-se um líquido contendo meio de contraste radiopaco através do cateter durante a videografia de raios X de alta velocidade. Essa técnica mostra-se útil não apenas para avaliar a função cardíaca, mas também para identificar a ocorrência de estreitamento das artérias coronárias.

SEÇÃO B | RESUMO

Anatomia

I. As valvas atrioventriculares (AV) impedem o fluxo partindo dos ventrículos de volta aos átrios.

II. As valvas do tronco pulmonar e da aorta impedem o fluxo retrógrado partindo do tronco pulmonar para o ventrículo direito e da aorta para o ventrículo esquerdo, respectivamente.

III. As células musculares cardíacas são unidas por junções comunicantes, que possibilitam a condução de potenciais de ação de uma célula para outra.

IV. O miocárdio também contém células especializadas que constituem o sistema de condução do coração, iniciando potenciais de ação e acelerando a sua propagação pelo coração.

Coordenação dos batimentos cardíacos

I. Potenciais de ação devem ser iniciados nas células cardíacas para que ocorra contração.

   a. A despolarização rápida do potencial de ação nas células musculares atriais e ventriculares deve-se, principalmente, a um aumento da permeabilidade ao Na^+ por retroalimentação positiva.

   b. Após a despolarização rápida inicial, a membrana da célula muscular cardíaca permanece despolarizada (fase de platô) por quase toda duração da contração, devido à entrada prolongada de Ca^{2+} para o interior da célula por meio dos canais de Ca^{2+} do

tipo L presentes na membrana plasmática.

II. O nó SA gera o potencial de ação que leva à despolarização de todas as outras células cardíacas.
   a. O nó SA manifesta um potencial marca-passo, envolvendo canais catiônicos do tipo F e canais de Ca^{2+} do tipo T, o que leva o seu potencial de membrana até o limiar e inicia um potencial de ação.
   b. O potencial de ação propaga-se do nó SA através de ambos os átrios e para o nó AV, onde ocorre um pequeno retardo. Em seguida, passa para o feixe de His, os ramos direito e esquerdo, as fibras de Purkinje e as células musculares ventriculares.

III. O Ca^{2+}, que é liberado principalmente pelo retículo sarcoplasmático (RS), funciona no acoplamento excitação-contração cardíaco, como no caso do músculo esquelético, por meio de sua combinação com troponina.
   a. O principal sinal para liberação de Ca^{2+} do RS consiste na entrada de Ca^{2+} extracelular através dos canais de Ca^{2+} do tipo L regulados por voltagem na membrana plasmática durante o potencial de ação.
   b. Esse "gatilho" de Ca^{2+} abre os canais de Ca^{2+} do receptor de rianodina na membrana do retículo sarcoplasmático
   c. A quantidade de Ca^{2+} liberada habitualmente não satura todos os locais de ligação da troponina, de modo que o número de pontes cruzadas ativas pode aumentar se houver um aumento adicional do Ca^{2+} citosólico.

IV. O músculo cardíaco não pode sofrer contrações tetânicas, visto que ele apresenta um período refratário muito longo.

Eventos mecânicos do ciclo cardíaco

I. O ciclo cardíaco é dividido em sístole (contração ventricular) e diástole (relaxamento ventricular).
   a. No início da sístole, a pressão ventricular rapidamente ultrapassa a pressão atrial, e ocorre fechamento das valvas AV. Entretanto, as valvas da aorta e do tronco pulmonar ainda não estão abertas, de modo que não ocorre ejeção durante essa contração ventricular isovolumétrica.
   b. Quando as pressões ventriculares excedem as pressões na aorta e no tronco pulmonar, ocorre abertura das valvas da aorta e do tronco pulmonar, e os ventrículos ejetam o sangue.
   c. Quando os ventrículos relaxam no início da diástole, as pressões ventriculares diminuem significativamente abaixo das pressões na aorta e no tronco pulmonar, e ocorre fechamento das valvas da aorta e do tronco pulmonar. Como as valvas AV também estão ainda fechadas, não ocorre nenhuma mudança do volume ventricular durante esse relaxamento ventricular isovolumétrico.
   d. Quando as pressões ventriculares caem abaixo das pressões dos átrios direito e esquerdo, ocorre abertura das valvas AV, e começa a fase de enchimento ventricular da diástole.
   e. A princípio, ocorre enchimento com muita rapidez, de modo que a contração atrial, que é observada na parte mais final da diástole, habitualmente só contribui com uma pequena quantidade de sangue adicional para os ventrículos.

II. O volume de sangue nos ventrículos exatamente antes da sístole é o volume diastólico final. O volume remanescente após a ejeção é o volume sistólico final, e o volume ejetado é o volume sistólico.

III. As mudanças de pressão das circulações sistêmica e pulmonar possuem padrões semelhantes, porém as pressões pulmonares são muito mais baixas.

IV. A primeira bulha cardíaca resulta do fechamento das valvas AV, enquanto a segunda bulha é produzida pelo fechamento das valvas da aorta e do tronco pulmonar.

V. Os sopros podem resultar de estreitamento ou vazamento das valvas, bem como de orifícios no septo interventricular.

Débito cardíaco

I. O débito cardíaco é o volume de sangue bombeado por cada ventrículo por unidade de tempo, e é igual ao produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico.
   a. A frequência cardíaca é aumentada pela estimulação dos neurônios simpáticos para o coração e pelo nível plasmático de epinefrina; é diminuída pela estimulação dos nervos parassimpáticos para o coração.
   b. O volume sistólico é aumentado principalmente por um aumento do volume diastólico final (mecanismo de Frank-Starling) e por um aumento da contratilidade, devido à estimulação simpática ou à epinefrina. A pós-carga aumentada pode reduzir o volume sistólico em certas situações.

Medida da função cardíaca

I. Os métodos para medir a função cardíaca incluem a ecocardiografia, para avaliação da função da parede e das valvas, e a angiografia cardíaca, para determinação do fluxo sanguíneo coronário.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Cite as estruturas através dos quais o sangue passa das veias sistêmicas para as artérias sistêmicas.
2. Compare e contraste a estrutura do músculo cardíaco com a do músculo esquelético e do músculo liso.
3. Descreva a inervação autônoma do coração, incluindo os tipos de receptores envolvidos.
4. Desenhe um potencial de ação da célula muscular ventricular. Descreva as alterações da permeabilidade da membrana que são subjacentes a alterações do potencial de membrana.

5. Compare os potenciais de ação nas células musculares ventriculares com os potenciais de ação do nó SA. O que produz o potencial marca-passo, e qual é a sua frequência inerente? Por meio de que mecanismo o nó SA atua como marca-passo para todo coração?
6. Descreva a propagação da excitação do nó SA através do resto do coração.
7. Desenhe e rotule um ECG normal. Relacione as ondas P, QRS e T com os potenciais de ação atrial e ventricular.
8. Explique como a atividade elétrica do coração pode ser vista de ângulos diferentes com a eletrocardiografia.
9. O que impede o coração de apresentar somação de contrações?
10. Desenhe um diagrama das mudanças de pressão no átrio esquerdo, no ventrículo esquerdo e na aorta durante o ciclo cardíaco. Mostre quando ocorrem abertura e fechamento das valvas, quando ocorrem as bulhas cardíacas e o padrão de ejeção ventricular.
11. Compare as pressões do ventrículo direito e no tronco pulmonar com as do ventrículo esquerdo e da aorta.
12. O que provoca sopros cardíacos na diástole? Na sístole?
13. Escreva a fórmula que relaciona o débito cardíaco, a frequência cardíaca e o volume sistólico; forneça os valores normais para um adulto em repouso.
14. Descreva os efeitos da estimulação neuronal simpática e parassimpática sobre a frequência cardíaca. Qual deles é predominante em repouso?
15. Quais são os principais fatores que influenciam a força da contração?
16. Desenhe uma curva de função ventricular, ilustrando o mecanismo de Frank-Starling.
17. Descreva os efeitos da estimulação dos neurônios simpáticos sobre o músculo cardíaco durante a contração e o relaxamento.
18. Desenhe um par de curvas relacionando o volume diastólico final e o volume sistólico, com e sem estimulação simpática.
19. Faça um resumo dos efeitos do sistema nervoso autônomo sobre o coração.
20. Faça um fluxograma resumindo os fatores que determinam o débito cardíaco.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

12.3 Anatomia

Artérias coronárias
Células endoteliais
Cordas tendíneas
Endotélio
Epicárdio
Fluxo sanguíneo coronário
Miocárdio
Músculos papilares
Pericárdio
Septo interventricular
Sistema de condução
Valva bicúspide
Valva da aorta
Valva do tronco pulmonar
Valva mitral
Valva tricúspide
Valvas atrioventriculares (AV)

12.4 Coordenação dos batimentos cardíacos

Automaticidade
Canais de Ca^{2+} do tipo L
Canais de Ca^{2+} do tipo T
Canais tipo F
Complexo QRS
Derivações do ECG
Eletrocardiograma (*ECG*)
Feixe de His
Fibras de Purkinje

Frequência cardíaca
Nó atrioventricular (AV)
Nó sinoatrial (SA)
Onda P
Onda T
Período refratário absoluto
Potencial marca-passo
Ramos
Vias internodais

12.5 Eventos mecânicos do ciclo cardíaco

Bulhas cardíacas
Ciclo cardíaco
Contração ventricular isovolumétrica
Diástole
Ejeção ventricular
Enchimento ventricular
Fluxo laminar
Incisura dicrótica
Relaxamento ventricular isovolumétrico
Sístole
Volume diastólico final (*VDF*)
Volume sistólico (*VS*)
Volume sistólico final (*VSF*)

12.6 Débito cardíaco

Contratilidade
Curva de função ventricular
Débito cardíaco (*DC*)
Fração de ejeção (*FE*)
Mecanismo de Frank-Starling
Pós-carga
Pré-carga
Retorno venoso

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

12.3 Anatomia

Prolapso

12.4 Coordenação dos batimentos cardíacos

Distúrbio de condução AV
Marca-passo artificial
Marca-passos ectópicos

12.5 Eventos mecânicos do ciclo cardíaco

Comunicação interatrial ou interventricular
Estenose
Fibrilação atrial
Insuficiência
Sopros cardíacos

12.7 Medida da função cardíaca

Angiografia cardíaca
Ecocardiografia

Embora a ação do coração como músculo forneça força propulsora geral para o movimento do sangue, o sistema vascular desempenha importante função na regulação da pressão arterial e na distribuição do fluxo sanguíneo para os vários tecidos. Especializações ramificadas e regionais elaboradas dos vasos sanguíneos permitem uma adequação eficiente do fluxo sanguíneo com as demandas metabólicas de cada tecido. Esta seção irá enfatizar repetidamente o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função, à medida que formos examinar a especialização dos diferentes tipos de vasos que compõem o sistema vascular.

As características estruturais dos vasos sanguíneos variam de acordo com a região, como mostra a **Figura 12.31**. Entretanto, todo o sistema circulatório, desde o coração até os menores capilares, possui um componente estrutural em comum: uma camada unicelular lisa de células endoteliais (endotélio) que está em contato com o fluxo de sangue. Os capilares consistem apenas em endotélio e membrana basal extracelular associada, enquanto todos os outros vasos apresentam uma ou mais camadas de tecido conjuntivo e de músculo liso. As células endoteliais apresentam um grande número de funções, que estão resumidas para referência no **Quadro 12.6** e que são descritas em seções relevantes deste capítulo, bem como de outros capítulos.

Anteriormente, descrevemos as pressões na aorta e nas artérias pulmonares durante o ciclo cardíaco. A **Figura 12.32** ilustra as mudanças de pressão que ocorrem ao longo da parte restante das circulações sistêmica e pulmonar. As seções que tratam de cada segmento vascular individual irão descrever as razões dessas alterações na pressão. Por enquanto, observe apenas que, no momento em que o sangue completa o seu trajeto de volta ao átrio em cada circuito, a maior parte da pressão originalmente gerada pela contração ventricular está dissipada. O motivo pelo qual a pressão média em qualquer ponto nos dois circuitos é mais baixa do que proximalmente em direção ao coração é que os vasos sanguíneos oferecem resistência ao fluxo de um ponto para outro (ver a Figura 12.8).

12.8 Artérias

A aorta e outras artérias sistêmicas possuem paredes espessas, que contêm grandes quantidades de tecido elástico (ver Figura 12.31). Embora também tenham músculo liso, as artérias podem ser visualizadas de maneira mais conveniente como tubos elásticos. Os grandes raios das artérias são apropriados para a sua principal função de atuar como tubos de baixa resistência para conduzir o sangue até os vários órgãos. A sua segunda função principal, que está relacionada com a sua elasticidade, consiste em atuar como "reservatório de pressão" para a manutenção do fluxo sanguíneo através dos tecidos durante a diástole, conforme descrito adiante.

Pressão arterial

Quais são os fatores que determinam a pressão dentro de um recipiente elástico, como um balão cheio de água? A pressão no interior do balão depende (1) do volume de água e (2) da facilidade com que o balão pode se expandir. Se o balão for fino e passível de sofrer estiramento, podem ser acrescentadas grandes quantidades de água com apenas um pequeno aumento da pressão. Por outro lado, a adição de até mesmo uma pequena quantidade de água irá causar uma grande elevação da pressão em um balão espesso e difícil de estirar. O termo empregado para indicar a facilidade com que uma estrutura sofre estiramento é **complacência**:

$$\text{Complacência} = \Delta\text{Volume}/\Delta\ \text{Pressão}$$

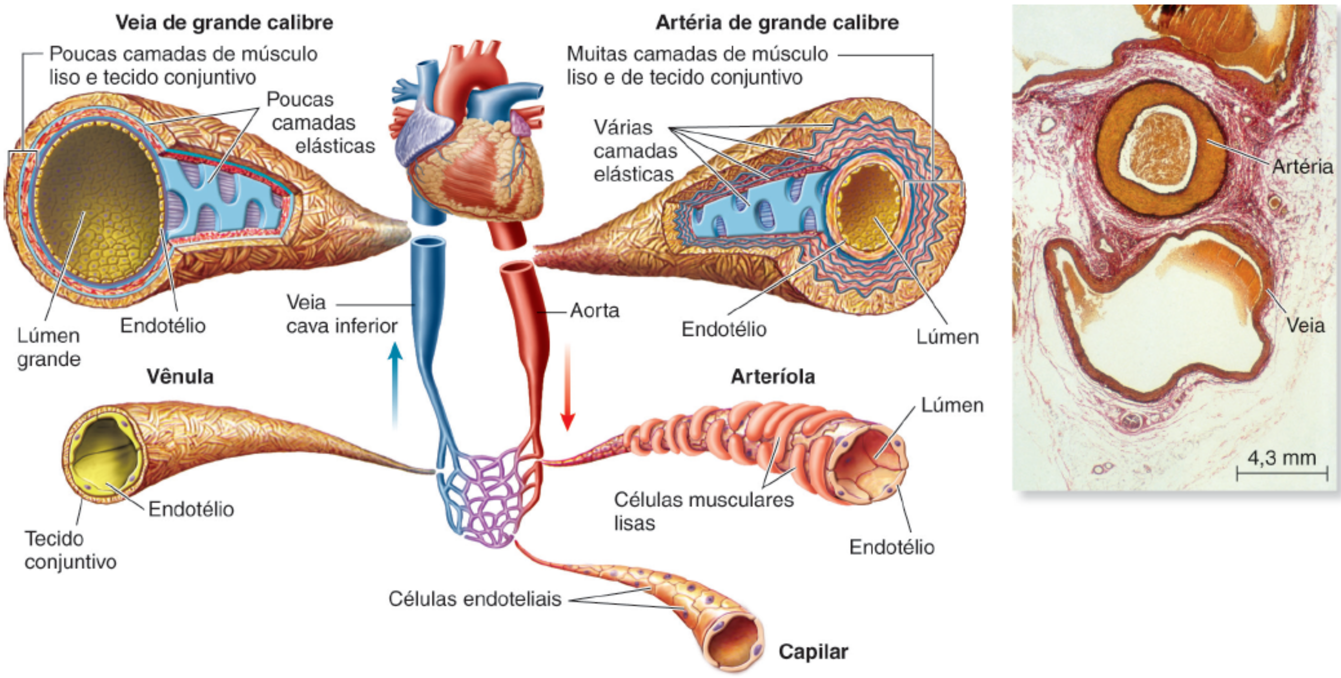


Figura 12.31 Características comparativas dos vasos sanguíneos. Os tamanhos não são apresentados na escala. *Detalhe*: micrografia óptica (aumento de quatro vezes) de uma artéria de calibre médio próximo a uma veia. Observe a diferença entre os dois vasos na espessura da parede e no diâmetro do lúmen.

Quadro 12.6	Funções das células endoteliais.
Servem como revestimento físico no coração e nos vasos sanguíneos ao qual as células sanguíneas normalmente não aderem	
Atuam como barreira de permeabilidade para troca de nutrientes, produtos metabólicos finais e líquidos entre o plasma e o líquido intersticial; regulam o transporte de macromoléculas e outras substâncias	
Secretam agentes parácrinos, que atuam sobre as células musculares lisas vasculares adjacentes, incluindo vasodilatadores, como prostaciclina e óxido nítrico (fator de relaxamento derivado do endotélio [EDRF]), e vasoconstritores, como a endotelina 1	
Medeiam a angiogênese (crescimento de novos capilares)	
Desempenham uma função central na remodelagem vascular ao detectar sinais e liberar agentes parácrinos que atuam sobre células adjacentes na parede dos vasos sanguíneos	
Contribuem para a formação e a manutenção da matriz extracelular	
Produzem fatores de crescimento em resposta à lesão	
Secretam substâncias que regulam a agregação plaquetária, a coagulação e a anticoagulação	
Sintetizam hormônios ativos a partir de precursores inativos (Capítulo 14)	
Extraem ou degradam hormônios e outros mediadores (Capítulos 11, 13)	
Secretam citocinas durante as respostas imunes (Capítulo 18)	
Influenciam a proliferação do músculo liso vascular na doença aterosclerótica (Capítulo 12, Seção E)	

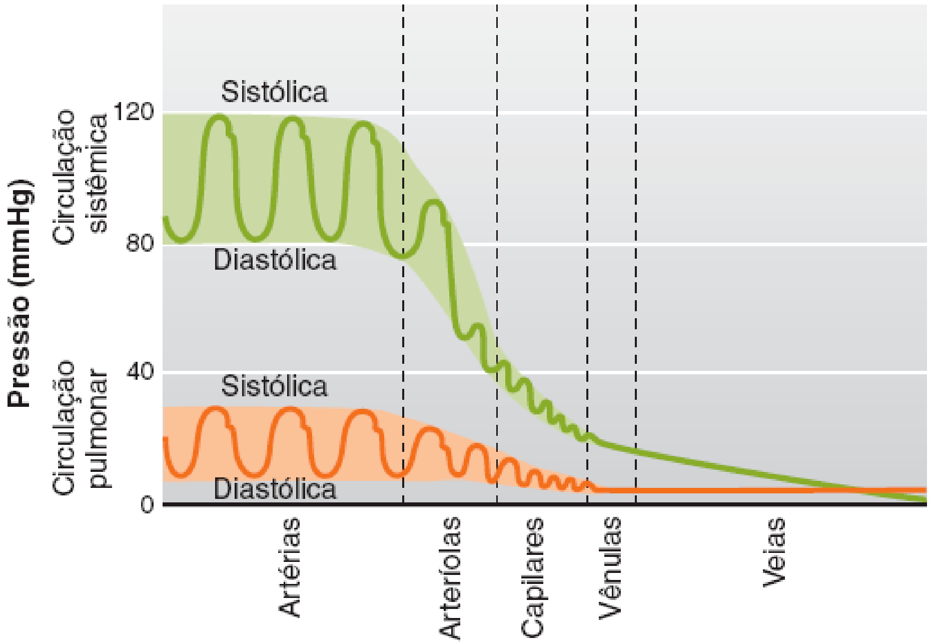


Figura 12.32 Pressões nos vasos sistêmicos e pulmonares.

Quanto maior a complacência de uma estrutura, mais facilmente ela pode ser distendida. Como veremos no Capítulo 13, a complacência também constitui um fator de importância crítica na função pulmonar.

Esses princípios aplicam-se a uma análise da pressão arterial. A contração dos ventrículos ejeta sangue nas artérias durante a sístole. Se uma quantidade igual de sangue tivesse de fluir simultaneamente das artérias para dentro das arteríolas durante a sístole, o volume total de sangue nas artérias permaneceria constante, e não haveria alteração da pressão arterial. Entretanto, este não é o caso. Como mostra a **Figura 12.33**, um volume de sangue igual a apenas cerca de um terço do volume sistólico deixa as artérias durante a sístole. O restante do volume sistólico permanece nas artérias durante a sístole, distendendo-as e elevando a pressão arterial. Quando a contração ventricular termina, as paredes arteriais distendidas sofrem retração passiva, como um balão que se esvazia, e o sangue continua sendo impulsionado para dentro das arteríolas durante a diástole. À medida que o sangue deixa as artérias, o volume e a pressão arteriais diminuem lentamente. A próxima contração ventricular ocorre enquanto as paredes arteriais ainda estão distendidas pelo sangue remanescente. Por conseguinte, a pressão arterial não cai para zero

O padrão de pressão aórtica mostrado na **Figura 12.34A** é típico das mudanças de pressão que ocorrem em todas as artérias sistêmicas de grande calibre. A pressão arterial máxima alcançada durante o pico da ejeção ventricular é denominada **pressão sistólica (*PS*)**. A pressão arterial mínima ocorre logo antes do início da ejeção ventricular e é denominada **pressão diastólica (*PD*)**. Em geral, a pressão arterial é registrada como sistólica/diastólica, que, no exemplo apresentado, seria de 120/80 mmHg. Ver a **Figura 12.34B** para os valores médios observados em diferentes idades na população dos EUA. O valor médio da pressão sistólica e da pressão diastólica é cerca de 10 mmHg a menos nas mulheres do que nos homens.

A diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica (102 – 80 = 40 mmHg) é denominada **pressão de pulso**. Pode ser sentida como uma pulsação ou latejamento nas artérias do punho ou do pescoço a cada batimento cardíaco. Durante a diástole, nada é sentido sobre a artéria, porém a rápida elevação da pressão na próxima sístole empurra a parede arterial para fora; é essa expansão do vaso que produz a pulsação detectável.

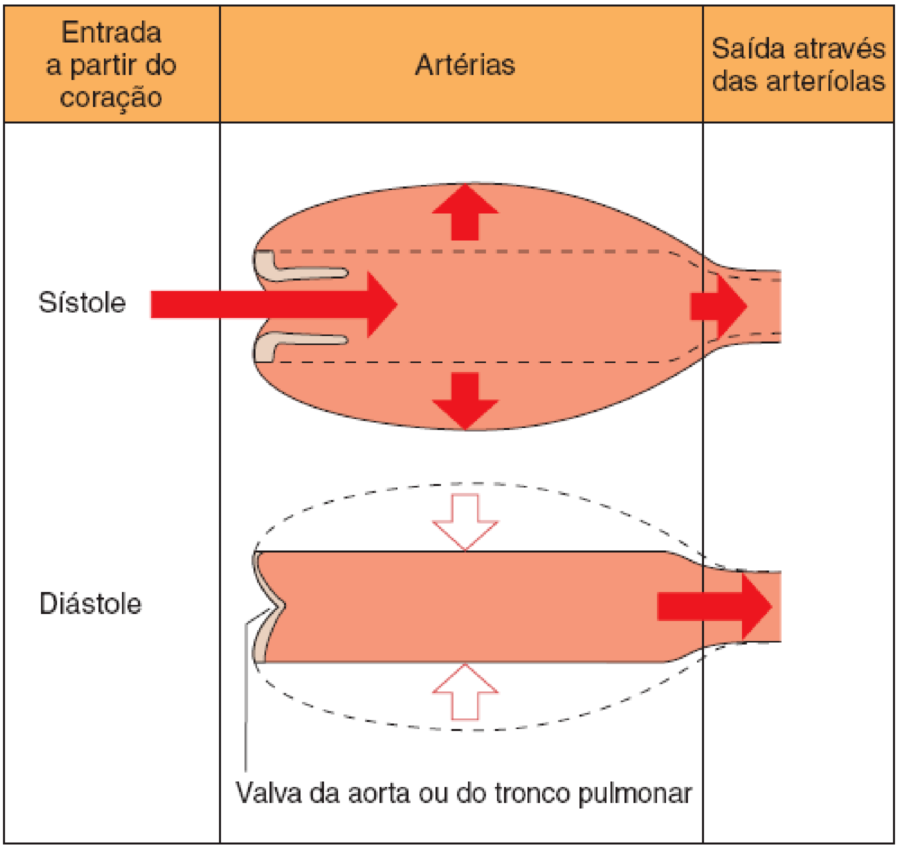


Figura 12.33 Movimento do sangue para dentro e para fora das artérias durante o ciclo cardíaco. O comprimento das setas indica os volumes relativos de fluxo para dentro e para fora das artérias e que permanecem nelas.

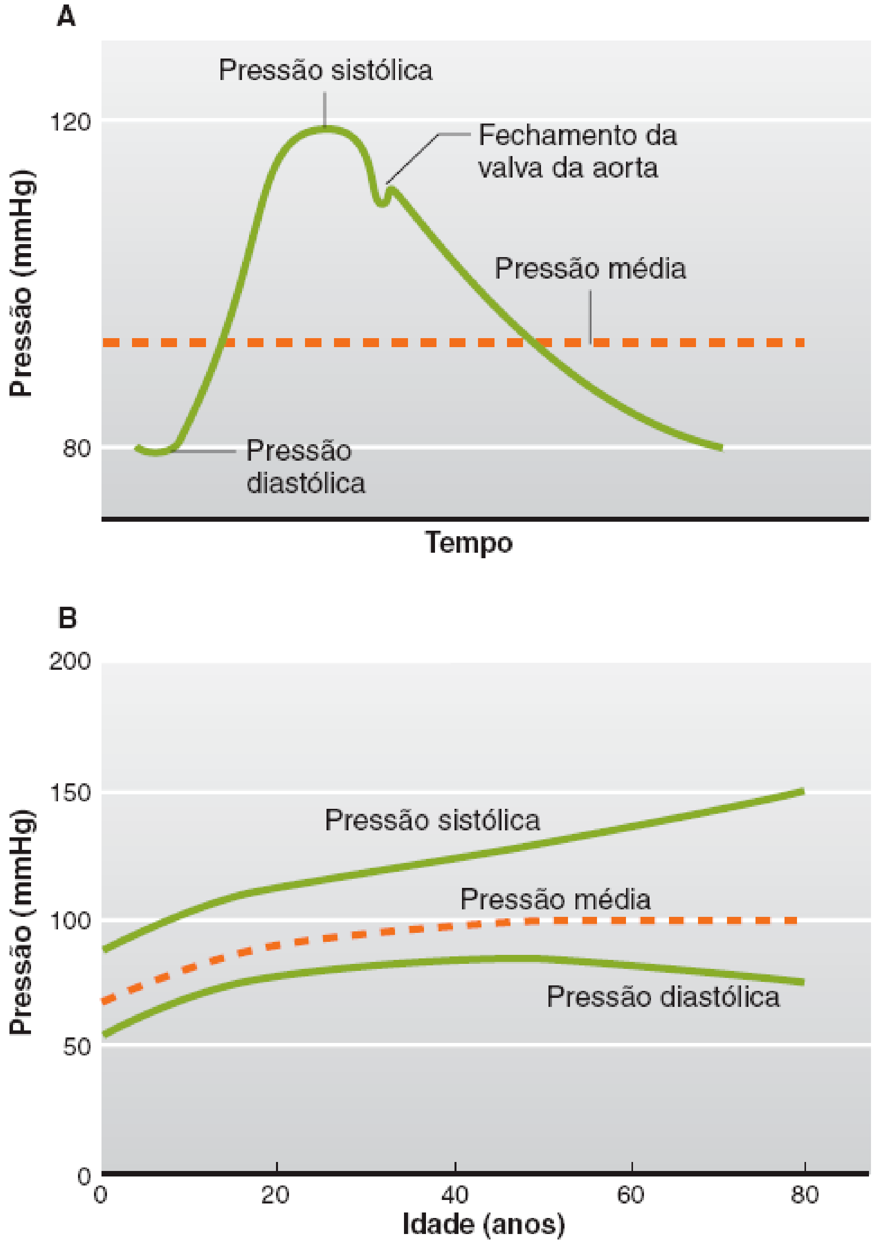


Figura 12.34 A. Flutuações típicas da pressão arterial durante o ciclo cardíaco em um homem adulto jovem. As pressões são, em média, cerca de 10 mmHg mais baixas nas mulheres. **B.** Alterações da pressão arterial com a idade na população dos EUA. Adaptada de National Institutes of Health Publication #04-5230, August 2004.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Com uma frequência cardíaca elevada, o tempo decorrido na diástole é reduzido mais do que o tempo gasto na sístole. Como você calcularia a pressão arterial média (a partir das pressões sistólica e diastólica) em uma frequência cardíaca em que os tempos gastos na sístole e na diástole são aproximadamente iguais?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os fatores mais importantes que determinam a magnitude da pressão de pulso são: (1) o volume sistólico, (2) a velocidade de ejeção do volume sistólico, e (3) a complacência arterial. Especificamente, a pressão de pulso produzida por uma ejeção ventricular é maior se o volume de sangue ejetado estiver aumentado, se a velocidade de ejeção aumenta, ou se as artérias forem menos complacentes (*i. e.*, mais rígidas). Este último fenômeno é observado na ***arteriosclerose***, um enrijecimento das paredes arteriais que progride com a idade e é responsável pela pressão de pulso crescente que frequentemente ocorre em indivíduos idosos (ver Figura 12.34B).

Ao examinar a Figura 12.34A, é evidente que a pressão arterial está mudando continuamente durante todo ciclo cardíaco. A pressão média durante o ciclo, designada como **pressão arterial média (*PAM*)**, não é simplesmente a metade do valor entre a pressão sistólica e a pressão diastólica, visto que a diástole dura cerca de duas vezes mais do que a sístole. A pressão arterial média exata pode ser obtida por métodos matemáticos complexos; entretanto, com uma frequência cardíaca típica em repouso, é aproximadamente igual à pressão diastólica mais um terço da pressão de pulso:

$$PAM = PD + \frac{1}{3}(PS - PD)$$

Por conseguinte, na Figura 12.31A,

$$PAM = 80 + \frac{1}{3}(40) = 93 \text{ mmHg}$$

A *PAM* constitui um parâmetro importante, visto que é a pressão média que impulsiona o sangue nos tecidos durante todo o ciclo cardíaco. Podemos dizer que é a pressão "arterial" média sem especificar a artéria a que estamos nos referindo, visto que a aorta e outras artérias de grande calibre possuem diâmetros tão grandes que só oferecem uma resistência insignificante ao fluxo, e as pressões médias são, portanto, semelhantes em toda a extensão das artérias de grande calibre de um indivíduo em decúbito (os efeitos da gravidade na posição ortostática serão considerados na Seção E).

Outro aspecto importante deve ser assinalado: Embora a complacência arterial seja um importante determinante da pressão de pulso, ela não exerce uma grande influência sobre a pressão arterial média. À medida que a complacência muda, as pressões sistólica e diastólica também mudam, porém em sentidos opostos. Por exemplo, um indivíduo com baixa complacência arterial (devido à arteriosclerose), porém com sistema circulatório normal sob os demais aspectos, terá uma grande pressão de pulso, devido à pressão sistólica elevada e à pressão diastólica reduzida. Todavia, o resultado final consiste em uma pressão arterial média que se aproxima do normal. Por conseguinte, a pressão de pulso constitui um melhor indicador diagnóstico de arteriosclerose do que a pressão arterial média. Os determinantes da pressão arterial média são descritos na Seção D. O método de medida da pressão arterial é descrito em seguida.

Aferição da pressão arterial sistêmica

Tanto a pressão arterial sistêmica quanto a diastólica são facilmente aferidas nos seres humanos com o uso de um aparelho denominado ***esfigmomanômetro***. Um manguito inflável contendo um manômetro é enrolado em torno do braço, e coloca-se um estetoscópio sobre a artéria braquial, exatamente abaixo do manguito.

Em seguida, o manguito é insuflado com ar até uma pressão acima da pressão arterial sistólica **(Figura 12.35)**. A pressão elevada do manguito é transmitida através do tecido do braço e comprime totalmente a artéria sob o manguito, impedindo o fluxo sanguíneo através da artéria. O ar no manguito é então liberado lentamente, resultando em diminuição da pressão do manguito e sobre a artéria. Quando a pressão do manguito tiver diminuído para um valor logo abaixo da pressão sistólica, a artéria abre-se ligeiramente e possibilita o fluxo sanguíneo por um breve período no pico da sístole. Durante esse intervalo, o fluxo sanguíneo através da artéria parcialmente comprimida ocorre em velocidade muito alta, em virtude da pequena abertura e da grande diferença de pressão através da abertura. O fluxo sanguíneo de alta velocidade é turbulento e, portanto, produz vibrações, denominadas **sons de Korotkoff**, que podem ser ouvidos com o estetoscópio. Por conseguinte, a pressão na qual os sons são ouvidos pela primeira vez quando a pressão do manguito diminui é identificada como a pressão arterial sistólica.

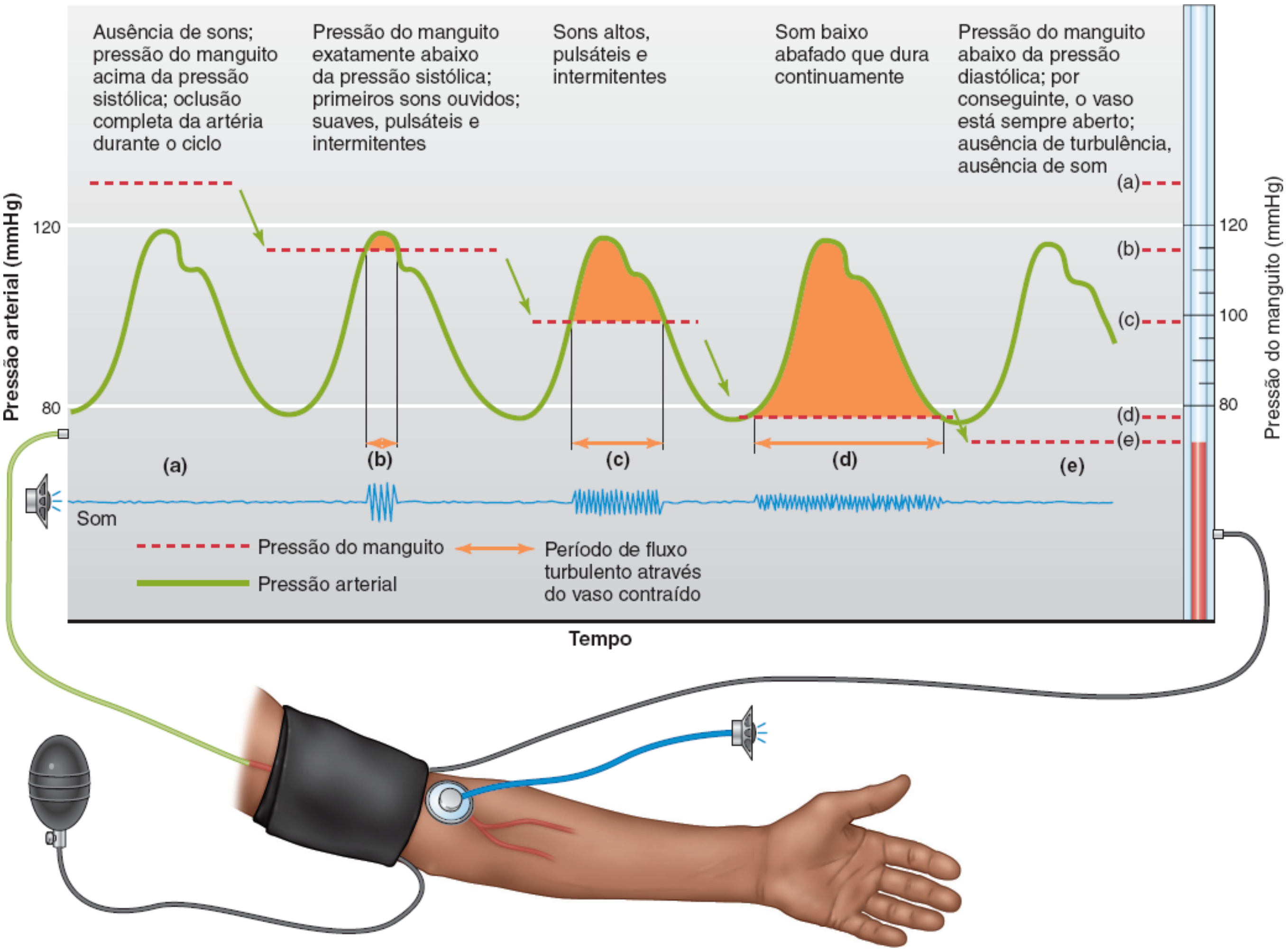


Figura 12.35 Sons audíveis através de um estetoscópio enquanto a pressão no manguito de um esfigmomanômetro é gradualmente reduzida. Os sons são ouvidos pela primeira vez quando a pressão no manguito cai logo abaixo da pressão sistólica e desaparecem quando a pressão no manguito cai abaixo da pressão diastólica.

À medida que a pressão no manguito diminui ainda mais, a duração do fluxo sanguíneo através da artéria em cada ciclo torna-se mais longa. Quando a pressão do manguito alcança a pressão arterial diastólica, o som cessa, visto que o fluxo está contínuo e não turbulento através da artéria aberta. Por conseguinte, a pressão diastólica é identificada como a pressão do manguito em que os sons desaparecem.

A partir dessa descrição, deve ficar claro que os sons ouvidos durante a aferição da pressão arterial não são os mesmos que as bulhas cardíacas descritas anteriormente, que são produzidas pelo fechamento das valvas cardíacas.

12.9 Arteríolas

As arteríolas desempenham duas funções importantes. (1) As arteríolas em cada órgão são responsáveis pela determinação dos fluxos sanguíneos relativos para esses órgãos em determinada pressão arterial média. (2) As arteríolas, consideradas como um todo, representam o maior fator que determina a própria pressão arterial média. A primeira função será descrita nesta seção, e a segunda, na Seção D.

A **Figura 12.36** ilustra os principais princípios de distribuição do fluxo sanguíneo com base em um modelo simples: um tanque cheio de líquido com uma série de tubos de saída compressíveis. O que determina a taxa do fluxo através de cada tubo de saída? Conforme assinalado na Seção A deste capítulo, o fluxo (F) é uma função do gradiente de pressão (ΔP) e da resistência ao fluxo (R):

$$F = \Delta P/R$$

Como a pressão propulsora (altura da coluna de líquido no tanque) é idêntica para cada tubo, as diferenças no fluxo são determinadas por diferenças na resistência ao fluxo oferecida por cada tubo. Os comprimentos dos tubos são os mesmos, e a viscosidade do líquido é constante, de modo que as diferenças da resistência devem-se, exclusivamente, a diferenças nos raios dos tubos. Os tubos mais largos apresentam a menor resistência e, portanto, os maiores fluxos. Se o raio de cada tubo pode ser alterado independentemente, o fluxo sanguíneo através de cada um deles é controlado de modo independente.

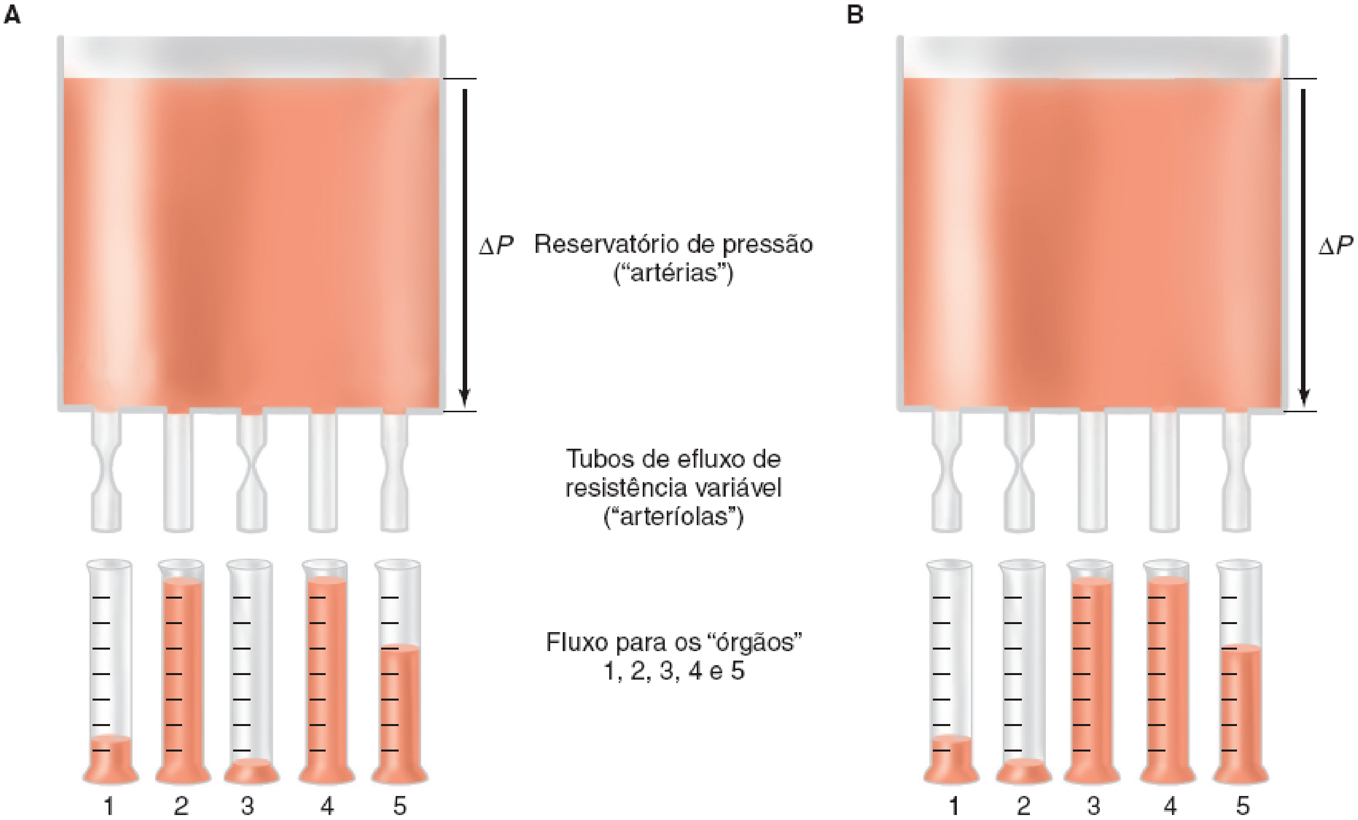


Figura 12.36 Modelo físico da relação entre a pressão arterial, o raio arteriolar em diferentes órgãos e a distribuição do fluxo sanguíneo. Em (**A**), o fluxo sanguíneo é alto através do tubo 2 e baixo através do tubo 3, ao passo que ocorre o oposto em (**B**). Esse desvio do fluxo sanguíneo foi obtido pela constrição do tubo 2 e pela dilatação do tubo 3.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Partindo do pressuposto de que o reservatório é reabastecido em uma velocidade constante, como os fluxos mostrados em (**B**) seriam diferentes se o tubo 2 permanecesse na mesma condição que estava em (**A**)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Essa análise pode ser agora aplicada ao sistema circulatório. O tanque é análogo às artérias de grande calibre, que atuam como reservatório de pressão, porém são tão grandes que contribuem pouco para a resistência ao fluxo. Por conseguinte, todas as grandes artérias do corpo podem ser consideradas como um único reservatório de pressão.

As artérias ramificam-se dentro de cada órgão em artérias progressivamente menores, que então se ramificam em arteríolas. As menores artérias são estreitas o suficiente para oferecer uma resistência significativa ao fluxo, porém as arteríolas, ainda mais estreitas, constituem os principais locais de resistência na árvore vascular e, portanto, são análogas aos tubos de saída no modelo. Isso explica a grande redução da pressão média – de cerca de 90 mmHg para 35 mmHg – à medida que o sangue flui através das arteríolas (ver Figura 12.32). A pressão de pulso também diminui nas arteríolas, de modo que o fluxo é muito menos pulsátil nos capilares distais, nas vênulas e nas veias.

À semelhança dos tubos de saída do modelo descrito (ver Figura 12.36), os raios das arteríolas em cada órgão estão sujeitos a ajustes independentes. O fluxo sanguíneo (F) através de qualquer órgão é representado pela seguinte equação:

$$F_{\text{órgão}} = (PAM - \text{Pressão venosa})/\text{Resistência}_{\text{órgão}}$$

Normalmente, a pressão venosa é próxima de zero, de modo que podemos escrever:

$$F_{\text{órgão}} = PAM/\text{Resistência}_{\text{órgão}}$$

Tendo em vista que a *PAM* é idêntica em todo corpo, as diferenças no fluxo entre os órgãos dependem das resistências relativas de suas respectivas arteríolas. As arteríolas contêm músculo liso, que pode relaxar e causar aumento do raio do vaso (**vasodilatação**) ou contrair-se e diminuir o raio do vaso (**vasoconstrição**). Por conseguinte, o padrão de distribuição do fluxo sanguíneo depende do grau de contração do músculo liso arteriolar dentro de cada órgão e tecido. Analisemos mais uma vez a Figura 12.6, que ilustra a distribuição dos fluxos sanguíneos em repouso; estas são decorrentes de resistências diferentes nos vários órgãos. Essa distribuição pode mudar acentuadamente quando as várias resistências são alteradas, como ocorre durante o exercício (discutida na Seção E).

Como a resistência pode ser alterada? O músculo liso arteriolar apresenta um acentuado grau de atividade espontânea (*i. e.*, contração independente de qualquer impulso neural, hormonal ou parácrino). Essa atividade contrátil espontânea é denominada **tônus intrínseco** (também denominado tônus basal). Ele estabelece um nível basal de contração, que pode ser aumentado ou diminuído por sinais externos, como neurotransmissores e hormônios circulantes. Esses sinais atuam ao induzir alterações na concentração citosólica de Ca^{2+} das células musculares lisas (ver o Capítulo 9 para uma descrição do acoplamento excitação-contração no músculo liso). Um aumento da força contrátil acima do tônus intrínseco provoca vasoconstrição, enquanto uma diminuição da força contrátil causa vasodilatação. Os mecanismos que controlam a vasoconstrição e a vasodilatação nas arteríolas são divididos em duas categorias gerais: (1) controles locais e (2) controles extrínsecos (ou reflexos).

Controles locais

O termo **controles locais** denota mecanismos independentes dos nervos e dos hormônios por meio dos quais os órgãos e os tecidos alteram suas próprias resistências arteriolares, autorregulando, desse modo, seus fluxos sanguíneos. Isso inclui alterações causadas por agentes autócrinos e parácrinos. Essa autorregulação é aparente em fenômenos como a hiperemia ativa, a autorregulação do fluxo, a hiperemia reativa e a resposta local à lesão, que são descritos em seguida.

Hiperemia ativa. Os órgãos e tecidos manifestam, em sua maioria, um aumento do fluxo sanguíneo (**hiperemia**) quando a sua atividade metabólica aumenta (**Figura 12.37A**); esse processo é denominado **hiperemia ativa**. Por exemplo, o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético em exercício aumenta em proporção direta com o aumento de atividade do músculo. A hiperemia ativa é o resultado direto da dilatação arteriolar no órgão ou tecido mais ativo.

Os fatores que causam relaxamento do músculo liso arteriolar na hiperemia ativa consistem em alterações químicas locais no líquido extracelular que circunda as arteríolas. Essas alterações resultam da atividade metabólica aumentada nas células próximas às arteríolas. As contribuições relativas dos diferentes fatores implicados variam, dependendo dos órgãos envolvidos e da duração da atividade aumentada. Por conseguinte, iremos citar – porém sem tentar quantificar – as alterações químicas locais que ocorrem no líquido extracelular.

Talvez a alteração mais óbvia que ocorre quando os tecidos tornam-se mais ativos consista em uma redução da concentração local de oxigênio, que é utilizado na produção de ATP pela fosforilação oxidativa. Vários outros fatores químicos *aumentam* quando o metabolismo aumenta, incluindo:

- Dióxido de carbono, um produto final do metabolismo oxidativo
- Íons hidrogênio (diminuição do pH), por exemplo, do ácido láctico
- Adenosina, um produto de degradação do ATP
- Íons K^+, que se acumulam em consequência da repolarização repetida dos potenciais de ação
- Eicosanoides, que são produtos de degradação dos fosfolipídios da membrana
- Produtos osmoticamente ativos da degradação de substâncias de alto peso molecular
- **Bradicinina**, um peptídio produzido localmente a partir de uma proteína circulante, denominada **cininogênio**, pela ação de uma enzima, a **calicreína**, que é secretada pelas células glandulares ativas
- **Óxido nítrico**, um gás liberado pelas células endoteliais, que atua sobre o músculo liso vascular imediatamente adjacente. Sua ação será discutida em uma seção posterior.

Foi constatado que a ocorrência de alterações locais em todos esses fatores químicos provoca dilatação arteriolar em condições experimentais controladas, e todos provavelmente contribuem para a resposta de hiperemia ativa em um ou mais órgãos. Além disso, é provável que outros fatores locais importantes ainda sejam descobertos. Todas essas alterações químicas no líquido extracelular atuam localmente sobre o músculo liso arteriolar, produzindo o seu relaxamento. Não há nervos nem hormônios diretamente envolvidos.

Não deve ser muito surpreendente o fato de que a hiperemia ativa esteja mais altamente desenvolvida no músculo esquelético, no músculo cardíaco e nas glândulas – isto é, tecidos que apresentam a faixa mais ampla de atividades metabólicas normais no corpo. É altamente eficiente que o seu suprimento sanguíneo seja principalmente determinado em nível local.

Autorregulação do fluxo. Durante a hiperemia ativa, o aumento da atividade metabólica do tecido ou do órgão constitui o evento inicial que leva à vasodilatação local. Entretanto, podem ocorrer também alterações mediadas localmente na resistência arteriolar, quando um tecido ou um órgão sofrem alteração de seu suprimento sanguíneo, em consequência de uma alteração da pressão arterial (**Figura 12.37B**). A alteração na resistência ocorre no sentido de manter o fluxo sanguíneo quase constante, apesar da alteração da pressão, e, por esse motivo, é denominada **autorregulação do fluxo**. Por exemplo, se a pressão arterial em determinado órgão estiver reduzida em consequência de bloqueio parcial da artéria que irriga o órgão, observa-se uma redução do fluxo sanguíneo. Em resposta, os controles locais produzem vasodilatação arteriolar, o que diminui a resistência ao fluxo e restabelece o fluxo sanguíneo de volta a seus níveis normais.

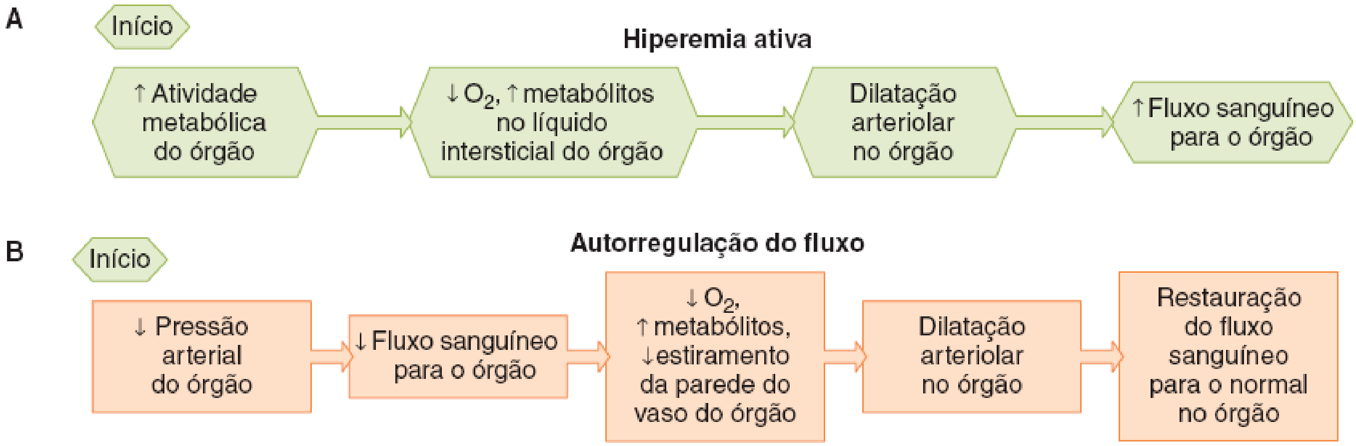


Figura 12.37 Controle local do fluxo sanguíneo dos órgãos em resposta a aumentos da atividade metabólica (**A**) e reduções da pressão arterial (**B**). As diminuições da atividade metabólica ou os aumentos da pressão arterial produziriam alterações opostas àquelas mostradas aqui.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um experimento é realizado, no qual se mede o fluxo sanguíneo através de uma única arteríola. No início, a pressão arterial e o fluxo através da arteríola são constantes; todavia, em seguida, a pressão arterial é experimentalmente elevada e mantida em um nível mais alto. Como será a alteração do fluxo sanguíneo através da arteríola nos minutos que se seguem após o aumento da pressão arterial?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Qual é o mecanismo de autorregulação do fluxo? Um dos mecanismos compreende os mesmos fatores metabólicos descritos para a hiperemia ativa. Quando uma redução da pressão arterial diminui o fluxo sanguíneo para determinado órgão, o suprimento de oxigênio para esse órgão diminui, e a concentração local de oxigênio extracelular também diminui. Simultaneamente, as concentrações extracelulares de dióxido de carbono, íons hidrogênio e metabólitos aumentam, visto que o sangue não consegue removê-los tão rapidamente quanto são produzidos. Por conseguinte, as alterações metabólicas locais que ocorrem durante a diminuição do suprimento sanguíneo em uma atividade metabólica constante assemelham-se às que ocorrem durante a atividade metabólica aumentada. Isso se deve ao fato de que, em ambas as situações, existe um desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo e o nível de atividade metabólica celular. Por conseguinte, a vasodilatação da hiperemia ativa e da autorregulação do fluxo em resposta a uma baixa pressão arterial envolve os mesmos mecanismos metabólicos, embora tenham eventos desencadeantes diferentes.

A autorregulação do fluxo não se limita a circunstâncias nas quais ocorre redução da pressão arterial. São observados eventos opostos quando, por várias razões, a pressão arterial aumenta: o aumento inicial do fluxo, devido à elevação da pressão, remove os fatores químicos vasodilatadores locais mais rapidamente do que são produzidos e também aumenta a concentração local de oxigênio. Isso provoca constrição das arteríolas, mantendo, assim, um fluxo local relativamente constante, apesar da pressão elevada.

Embora nossa descrição tenha ressaltado o papel dos fatores químicos locais na mediação da autorregulação do fluxo, outro mecanismo também participa desse fenômeno em determinados tecidos e órgãos. O músculo liso arteriolar também responde diretamente por meio de sua contração quando a elevação da pressão arterial provoca aumento do estiramento da parede. Em contrapartida, a diminuição do estiramento devido à redução da pressão arterial provoca diminuição no tônus desse músculo liso vascular. Essas respostas diretas do músculo liso arteriolar ao estiramento são denominadas **respostas miogênicas**. São causadas por alterações do movimento do Ca^{2+} para dentro das células musculares lisas através dos canais de Ca^{2+} na membrana plasmática.

Hiperemia reativa. Quando um órgão ou tecido teve o seu suprimento sanguíneo totalmente ocluído, observa-se um aumento transitório e profundo de seu fluxo sanguíneo se o fluxo for restabelecido. Esse fenômeno, conhecido como **hiperemia reativa**, constitui essencialmente uma forma extrema de autorregulação do fluxo. Durante o período de ausência de fluxo sanguíneo, as arteríolas do órgão ou tecido afetados sofrem dilatação, devido aos fatores locais descritos anteriormente. Tão logo seja removida a oclusão ao fluxo arterial, o fluxo sanguíneo aumenta acentuadamente através dessas arteríolas amplamente abertas. Você pode ter observado esse efeito ao retirar um esparadrapo que estava enrolado firmemente ao redor de um dedo: quando foi retirado, o dedo ficou vermelho vivo, devido ao aumento do fluxo sanguíneo.

Resposta à lesão. A lesão tecidual desencadeia a liberação local de eicosanoides e de uma variedade de outras substâncias localmente a partir das células ou produzidas a partir de precursores plasmáticos. Essas substâncias causam relaxamento do músculo liso arteriolar e vasodilatação em uma área lesionada. Esse fenômeno, que constitui parte do processo geral conhecido como inflamação, será descrito de modo detalhado no Capítulo 18.

Controles extrínsecos

Neurônios simpáticos. As arteríolas são, em sua maioria, ricamente inervadas por neurônios pós-ganglionares simpáticos. Esses neurônios liberam principalmente norepinefrina, que se liga aos receptores alfa-adrenérgicos no músculo liso vascular, causando vasoconstrição.

Por outro lado, lembre-se de que os receptores para norepinefrina no músculo cardíaco, incluindo o sistema de condução, são principalmente beta-adrenérgicos. Isso possibilita o uso farmacológico de antagonistas beta-adrenérgicos para bloquear as ações da norepinefrina sobre o coração, mas não sobre as arteríolas, e vice-versa para os antagonistas alfa-adrenérgicos.

O controle dos neurônios simpáticos para as arteríolas também pode ser usado para produzir vasodilatação. Como os neurônios simpáticos raramente estão totalmente quiescentes, porém disparam com certa frequência intermediária, que varia de um órgão para outro, eles sempre estão causando algum grau de constrição tônica, além do tônus intrínseco dos vasos. A dilatação pode ser obtida ao diminuir a frequência de atividade simpática abaixo desse nível basal.

A pele oferece um excelente exemplo da regulação simpática. Em temperatura ambiente, as arteríolas da pele já estão sob a influência de uma frequência moderada de descarga simpática. Um estímulo apropriado – frio, medo ou perda de sangue, por exemplo – causa aumento do reflexo dessa descarga simpática, resultando em maior constrição das arteríolas. Por outro lado, um aumento da temperatura corporal inibe de modo reflexo os impulsos simpáticos para a pele, ocorre dilatação das arteríolas, e o indivíduo irradia calor do corpo.

Diferentemente da hiperemia ativa e da autorregulação do fluxo, as principais funções dos neurônios simpáticos para os vasos sanguíneos não estão relacionadas com a coordenação das necessidades metabólicas locais e do fluxo sanguíneo, mas com reflexos que atendem às necessidades corporais totais. O reflexo mais comum que emprega essas vias é o que regula a pressão arterial ao influenciar a resistência arteriolar em todo corpo (discutido de modo detalhado na próxima seção). Outros reflexos redistribuem o fluxo sanguíneo para obter uma função específica (como no exemplo anterior, para aumentar a perda de calor através da pele).

Neurônios parassimpáticos. Com poucas exceções, existe pouca ou nenhuma inervação parassimpática importante das arteríolas. Em outras palavras, a grande maioria dos vasos sanguíneos recebe impulsos simpáticos, mas não parassimpáticos. Isso contrasta com o padrão de inervação autônomica dupla da maioria dos tecidos.

Neurônios autônomos não colinérgicos, não adrenérgicos. Conforme descrito no Capítulo 6, existe uma população de neurônios pós-ganglionares autônomos, designados como neurônios não colinérgicos não adrenérgicos, visto que eles não liberam acetilcolina nem norepinefrina. Em vez disso, esses neurônios liberam outras substâncias vasodilatadoras – em particular, o óxido nítrico. Esses neurônios são particularmente proeminentes no sistema nervoso entérico, que contribui significativamente para o controle dos vasos sanguíneos do sistema gastrintestinal (ver Capítulo 15).

Esses neurônios também inervam as arteríolas em outros locais, como, por exemplo, no pênis e no clitóris, onde medeiam a ereção. Alguns fármacos utilizados no tratamento da disfunção erétil nos homens, incluindo a ***sildenafila*** e a ***tadalafila***, atuam por meio do aumento da via de sinalização do óxido nítrico, facilitando, assim, a vasodilatação.

Hormônios. A epinefrina, à semelhança da norepinefrina liberada pelos neurônios simpáticos, pode ligar-se aos receptores alfa-adrenérgicos no músculo liso arteriolar e causar vasoconstrição. Entretanto, a história é mais complexa, visto que muitas células musculares lisas arteriolares possuem o subtipo β_2 de receptores adrenérgicos, bem como receptores alfa-adrenérgicos, e a ligação da epinefrina aos receptores β_2 provoca relaxamento das células musculares, e não a sua contração **(Figura 12.38)**.

Na maioria dos leitos vasculares, a existência de receptores β_2-adrenérgicos no músculo liso vascular é de pouca importância, se houver alguma, visto que os receptores alfa-adrenérgicos ocorrem em número muito maior. Todavia, as arteríolas no músculo esquelético representam uma importante exceção. Como elas apresentam um número significativo de receptores β_2-adrenérgicos, a epinefrina circulante pode contribuir para a vasodilatação nos leitos vasculares musculares.

Outro hormônio importante no controle arteriolar é a **angiotensina II**, que causa constrição da maioria das arteríolas. Esse peptídio faz parte do sistema renina-angiotensina, e os fármacos que impedem a sua ação ou produção constituem uma importante terapia no tratamento da hipertensão. Outro hormônio que provoca constrição arteriolar é a **vasopressina**, que é liberada no sangue pela neuro-hipófise em resposta a uma diminuição da pressão arterial (Capítulo 11). As funções da vasopressina e da angiotensina II serão descritas de modo mais detalhado no Capítulo 14.

Por fim, o hormônio secretado pelos átrios cardíacos – o **peptídio natriurético atrial** – é um vasodilatador. Ainda não foi estabelecido o grau de importância desse efeito no controle fisiológico global das arteríolas. Entretanto, o peptídio natriurético atrial influencia efetivamente a pressão arterial ao regular o equilíbrio do Na^+ e o volume sanguíneo, conforme descrito no Capítulo 14.

Células endoteliais e músculo liso vascular

A partir das seções anteriores, deve ter ficado claro que muitas substâncias são capazes de induzir contração ou relaxamento do músculo liso vascular. Muitas dessas substâncias o fazem ao atuar diretamente sobre o músculo liso arteriolar, enquanto outras

atuam de modo indireto por meio das células endoteliais adjacentes ao músculo liso. As células endoteliais, em resposta a estas últimas substâncias, bem como a certos estímulos mecânicos, secretam vários agentes parácrinos, que se difundem para o músculo liso vascular adjacente e induzem relaxamento ou contração, resultando em vasodilatação ou vasoconstrição, respectivamente.

O óxido nítrico é um vasodilatador parácrino muito importante, que é liberado pelas células endoteliais. (*Nota*: esse óxido nítrico refere-se àquele liberado das células endoteliais, e não das terminações neuronais, conforme descrito anteriormente. Antes de a identidade do fator parácrino vasodilatador liberado pelo endotélio ter sido estabelecida como óxido nítrico, ele foi denominado fator de relaxamento derivado do endotélio [EDRF; do inglês, *endothelium-derived relaxing factor*], e essa designação ainda é usada com frequência, visto que outras substâncias, além do óxido nítrico, também podem se enquadrar nessa definição geral.) O óxido nítrico é liberado continuamente em quantidades significativas pelas células endoteliais das arteríolas e contribui para a vasodilatação arteriolar no estado basal. Além disso, sua secreção aumenta rapidamente e de modo acentuado em resposta a um grande número dos mediadores químicos envolvidos no controle tanto reflexo quanto local das arteríolas. Por exemplo, a liberação de óxido nítrico é estimulada pela bradicinina e pela histamina, ambas produzidas localmente durante a inflamação.

Outro vasodilatador liberado pelas células endoteliais é o eicosanoide **prostaciclina** (também denominada **prostaglandina I_2 [PGI_2]**). Diferentemente do caso do óxido nítrico, ocorre pouca secreção basal de PGI_2, porém a secreção pode aumentar acentuadamente em resposta a vários estímulos. Os papéis da PGI_2 nas respostas vasculares à coagulação sanguínea são descritos na Seção F deste capítulo.

A **endotelina-1 (ET-1)** é um dos agentes parácrinos *vasoconstritores* importantes liberados pelas células endoteliais em resposta a determinados estímulos mecânicos e químicos. A ET-1 não apenas apresenta ações parácrinas, como também, em certas circunstâncias, pode alcançar concentrações altas o suficiente no sangue para atuar como hormônio, causando vasoconstrição arteriolar disseminada.

Controle arteriolar em órgãos específicos

A **Figura 12.39** fornece um resumo dos fatores que determinam o raio arteriolar. A importância dos controles locais e reflexos varia de um órgão para outro, e o **Quadro 12.7** fornece uma lista para referências dos aspectos fundamentais do controle arteriolar em órgãos específicos. A variedade de influências sobre o raio arteriolar e a sua importância sob várias circunstâncias demonstra o princípio geral da fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

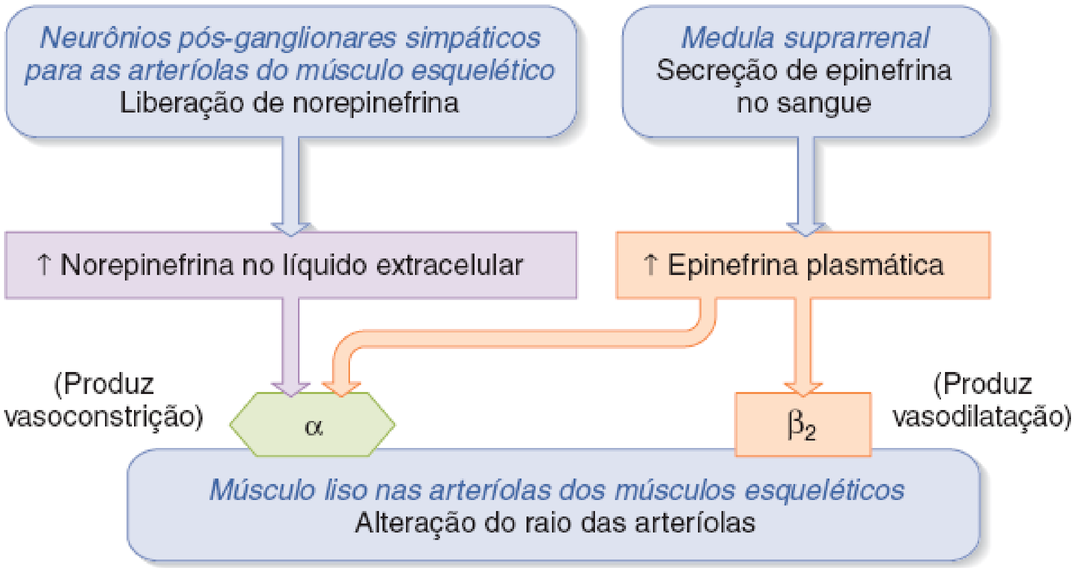


Figura 12.38 Efeitos dos nervos simpáticos e do nível plasmático de epinefrina sobre as arteríolas no músculo esquelético. Após a sua liberação das terminações neuronais, a norepinefrina difunde-se para as arteríolas, enquanto a epinefrina, um hormônio, é transportada pelo sangue. Observe que a ativação dos receptores alfa-adrenérgicos e dos receptores β_2-adrenérgicos produz efeitos opostos. Para simplificar, a norepinefrina é mostrada apenas ligando-se aos receptores alfa-adrenérgicos; ela também pode ligar-se aos receptores β_2-adrenérgicos nas arteríolas, porém essa ligação ocorre em menor grau.

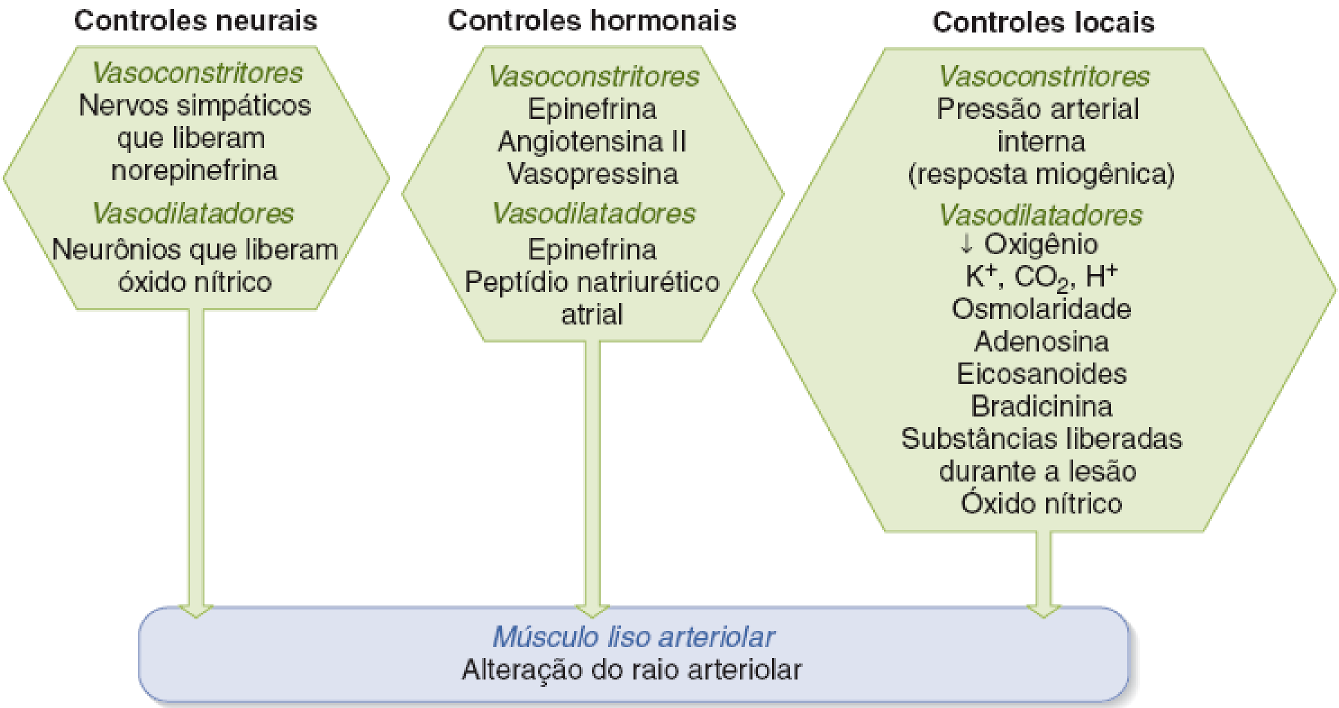


Figura 12.39 Principais fatores que afetam o raio arteriolar. Observe que a epinefrina pode atuar como vasodilatador ou como vasoconstritor, dependendo do subtipo de receptor adrenérgico presente.

Quadro 12.7	**Resumo de referência do controle arteriolar em órgãos específicos.**
Coração	
Tônus intrínseco elevado; a extração de oxigênio é muito alta em repouso, de modo que o fluxo precisa aumentar quando o consumo de oxigênio aumenta para manter um suprimento adequado de oxigênio.	
Controlado principalmente por fatores metabólicos locais, particularmente a adenosina, e autorregulação do fluxo; as influências simpáticas diretas são menores e normalmente superadas pelos fatores locais.	
Durante a sístole, as válvulas semilunares da aorta bloqueiam as entradas para as artérias coronárias, e os vasos dentro da parede muscular são comprimidos; em consequência, o fluxo coronário ocorre principalmente durante a diástole.	
Músculo esquelético	
Controlado por fatores metabólicos locais durante o exercício.	
A ativação simpática provoca vasoconstrição (mediada por receptores alfa-adrenérgicos) em resposta reflexa à diminuição da pressão arterial.	
A epinefrina provoca vasodilatação por meio dos receptores β_2-adrenérgicos quando presente em baixa concentração e vasoconstrição por meio dos receptores alfa-adrenérgicos quando presente em alta concentração.	
Trato GI, baço, pâncreas e fígado ("órgãos esplâncnicos")	
Na verdade, existem dois leitos capilares parcialmente em série um com o outro; o sangue dos capilares do trato GI, do baço e do pâncreas flui através da veia porta para o fígado. Além disso, o fígado recebe um suprimento sanguíneo arterial separado.	
A ativação simpática causa vasoconstrição, que é mediada por receptores alfa-adrenérgicos, em resposta reflexa a uma redução da pressão arterial e na presença de estresse. Além disso, a constrição venosa provoca o deslocamento de um grande volume de sangue do fígado para as veias do tórax.	
Ocorre aumento do fluxo sanguíneo após a ingestão de uma refeição, mediado por fatores metabólicos locais, neurônios e hormônios secretados pelo trato GI.	
Rins	
A autorregulação do fluxo constitui um importante fator.	
A estimulação simpática provoca vasoconstrição, mediada pelos receptores alfa-adrenérgicos, em resposta reflexa a uma redução da pressão arterial e na presença de estresse. A angiotensina II também constitui um importante vasoconstritor. Esses reflexos ajudam a conservar o sódio e a água.	
Encéfalo	
Excelente autorregulação do fluxo.	
A distribuição do sangue dentro do encéfalo é controlada por fatores metabólicos locais.	
Ocorre vasodilatação em resposta a um aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue arterial.	
Relativamente pouco influenciado pelo sistema nervoso autônomo.	
Pele	
Controlada principalmente por nervos simpáticos, mediados por receptores alfa-adrenérgicos; ocorre vasoconstrição reflexa em resposta a uma redução da pressão	

arterial e ao frio, enquanto ocorre vasodilatação em resposta ao calor.
As substâncias liberadas pelas glândulas sudoríparas e neurônios não colinérgicos não adrenérgicos também causam vasodilatação.
O plexo venoso contém grandes volumes de sangue, o que contribui para a coloração da pele.
Pulmões
Resistência muito baixa em comparação com a circulação sistêmica.
Controlados principalmente pelas forças da gravidade e forças físicas passivas dentro do pulmão.
A constrição é mediada por fatores locais em resposta a uma baixa concentração de oxigênio – exatamente o oposto do que ocorre na circulação sistêmica.

12.10 Capilares

Conforme mencionado no início da Seção A, em qualquer momento determinado, aproximadamente 5% do sangue circulante total estão fluindo através dos capilares. São esses 5% que executam o principal propósito de todo o sistema circulatório – a troca de nutrientes, produtos metabólicos finais e secreções celulares. Ocorre também alguma troca nas vênulas, as quais podem ser consideradas como extensões dos capilares.

Os capilares permeiam quase todos os tecidos do corpo, com exceção da córnea, a estrutura transparente que possibilita a entrada de luz no olho (ver Capítulo 7). Tendo em vista que a maioria das células não se encontra a uma distância de mais de 0,1 mm (a largura de apenas algumas células) de um capilar, as distâncias de difusão são muito pequenas, e a troca é altamente eficiente. Estima-se que, no adulto, existam 40.000 km de capilares, tendo, cada capilar, apenas cerca de 1 mm de comprimento, com diâmetro interno de cerca de 8 μm, apenas largo o suficiente para que um eritrócito possa passar por ele. (Para comparação, um fio de cabelo humano tem cerca de 100 μm de diâmetro.)

O papel essencial dos capilares na função tecidual estimulou muitas perguntas sobre como os capilares ser desenvolvem e crescem (**angiogênese**). Por exemplo, o que ativa a angiogênese durante a cicatrização de feridas e como os cânceres estimulam o crescimento de novos vasos sanguíneos necessários para o crescimento continuado do tumor? Sabe-se que as células endoteliais vasculares estão essencialmente envolvidas na formação de uma nova rede capilar por meio de locomoção e divisão celulares. Essas células são estimuladas a desempenhar essa função por uma variedade de **fatores angiogênicos** (p. ex., fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]), que são secretados localmente por várias células teciduais, como os fibroblastos, e pelas próprias células endoteliais. As células cancerosas também secretam fatores angiogênicos. O desenvolvimento de fármacos para interferir na secreção ou na ação desses fatores constitui uma área de pesquisa promissora na terapia contra o câncer. Por exemplo, a ***angiostatina*** é um peptídio que ocorre naturalmente no corpo e inibe o crescimento dos vasos sanguíneos. Foi constatado que a administração de angiostatina exógena reduz o tamanho dos tumores em camundongos. Como outro exemplo, um fármaco recentemente aprovado para o tratamento do câncer colorretal é um anticorpo que se liga ao VEGF e o fixa na corrente sanguínea, reduzindo, assim, a sua capacidade de sustentar a angiogênese.

Anatomia da rede capilar

A estrutura dos capilares varia de um órgão para outro, porém o capilar típico **(Figura 12.40)** é um tubo de paredes finas, cuja espessura é constituída por uma única camada de células endoteliais repousando sobre uma membrana basal, sem qualquer músculo liso ou tecido elástico circundante (ver a Figura 12.31). Em vários órgãos (p. ex., o encéfalo), os capilares podem exibir um segundo conjunto de células que circundam a membrana basal e que afetam a capacidade de difusão das substâncias através da parede capilar.

As células planas que constituem a parede endotelial de um capilar não estão firmemente aderidas entre si, porém separadas por espaços estreitos preenchidos de água, denominados **fendas intercelulares**. Em geral, as células endoteliais contêm grandes números de vesículas endocitóticas e exocitóticas, que algumas vezes se fundem para formar **canais de vesículas fundidas** contínuos através da célula (**Figura 12.40A**)

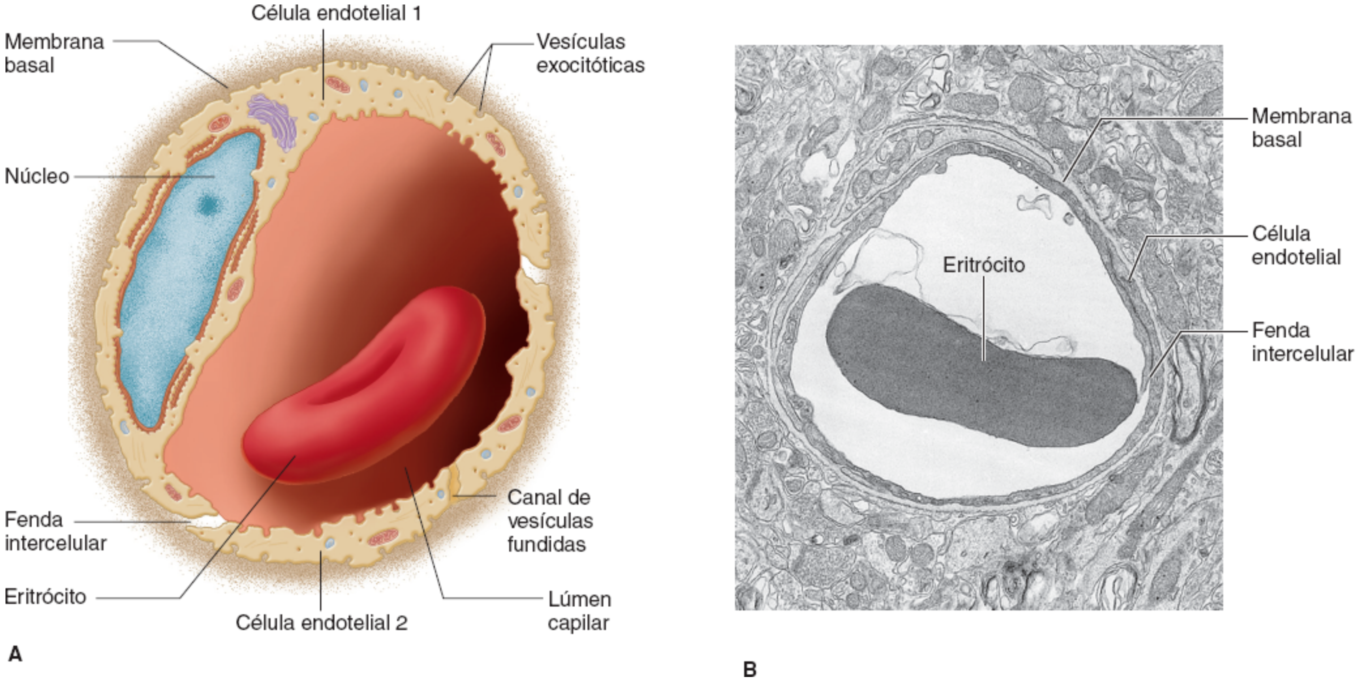


Figura 12.40 A. Diagrama de um corte transversal de um capilar. Existem duas células endoteliais na figura, porém o núcleo de apenas uma delas é visualizado, visto que o outro está fora do plano de corte. O canal de vesículas fundidas faz parte da célula endotelial 2. **B.** Micrografia eletrônica de um capilar contendo um único eritrócito; esse corte não apresenta nenhum núcleo. A maior dimensão do eritrócito é de aproximadamente 7 µm. Figura adaptada de Lentz. ME Cortesia do Dr. Michael Hart.

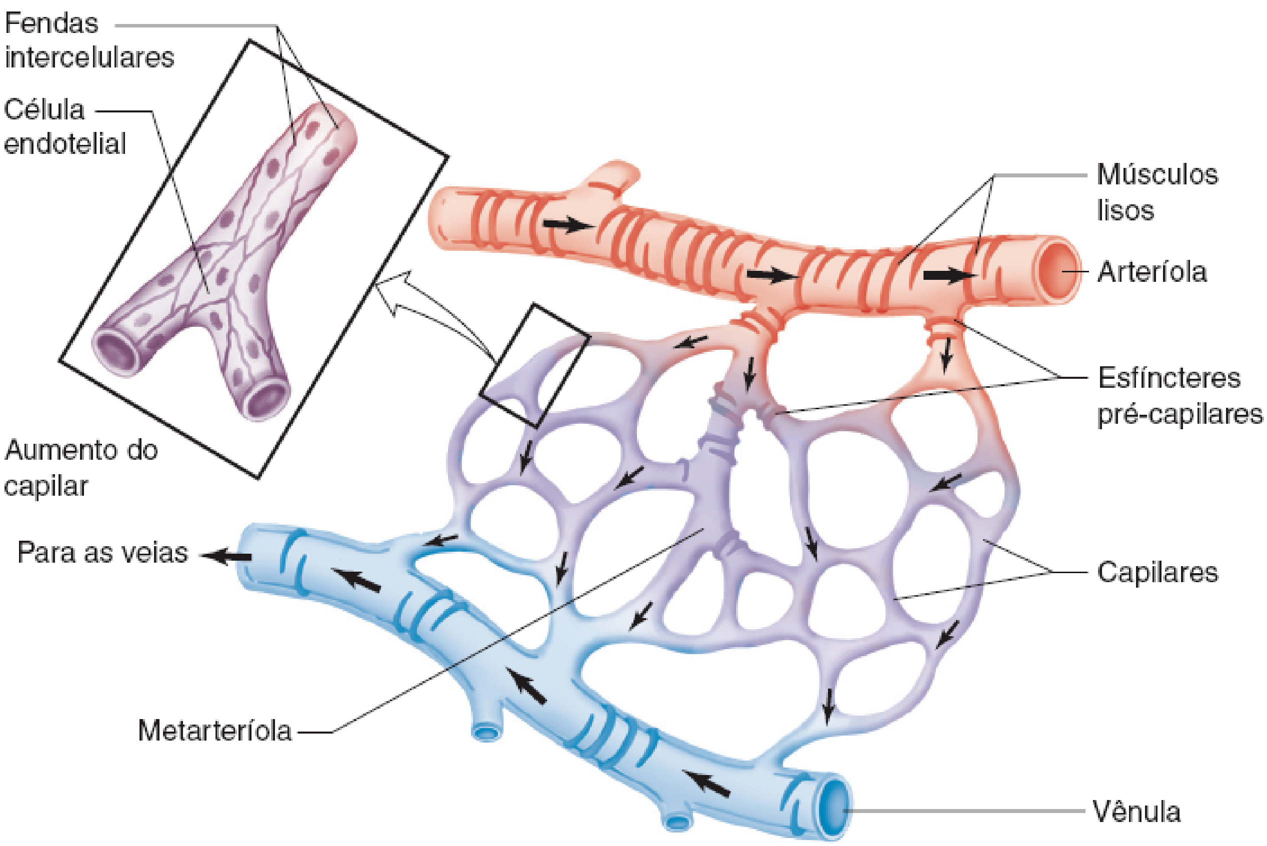


Figura 12.41 Diagrama da microcirculação. Observe ausência de músculo liso nos capilares.

O fluxo sanguíneo através dos capilares depende, em grande parte, do estado dos outros vasos que constituem a microcirculação (Figura 12.41). Por exemplo, a vasodilatação das arteríolas que suprem os capilares provoca aumento do fluxo capilar, enquanto a vasoconstrição arteriolar reduz esse fluxo.

Além disso, em alguns tecidos e órgãos, o sangue não entra nos capilares diretamente a partir das arteríolas, porém a partir de vasos denominados **metarteríolas**, que estabelecem uma conexão entre as arteríolas e as vênulas. À semelhança das arteríolas, as metarteríolas contêm células musculares lisas esparsas. O local onde um capilar sai de uma metarteríola é circundado por um anel de músculo liso, o **esfíncter pré-capilar**, que sofre relaxamento ou contração em resposta a fatores metabólicos locais. Quando contraído, o esfíncter pré-capilar fecha por completo a entrada para o capilar. Quanto mais ativo o tecido, mais esfíncteres pré-

capilares estarão abertos em qualquer momento determinado,e mais capilares na rede estarão recebendo sangue. Além disso, pode haver esfíncteres pré-capilares no local onde os capilares saem das arteríolas.

Velocidade do fluxo sanguíneo capilar

A **Figura 12.42A** mostra um modelo mecânico simples que ilustra como a ramificação de uma estrutura tubular influencia a velocidade do fluxo de líquido. Uma série de bolas de 1 cm de diâmetro está sendo empurrada por um único tubo que se ramifica em seis tubos mais estreitos. Embora cada tubo tributário individual tenha uma secção transversal menor do que o tubo largo, a soma das secções transversais dos tributários é maior que a secção transversal do tubo largo. No tubo largo, cada bola movimenta-se em uma velocidade de 3 cm/min; entretanto, como a área da secção transversal total dos pequenos tubos é três vezes maior, o movimento anterógrado tem velocidade de apenas um terço, ou 1 cm/min.

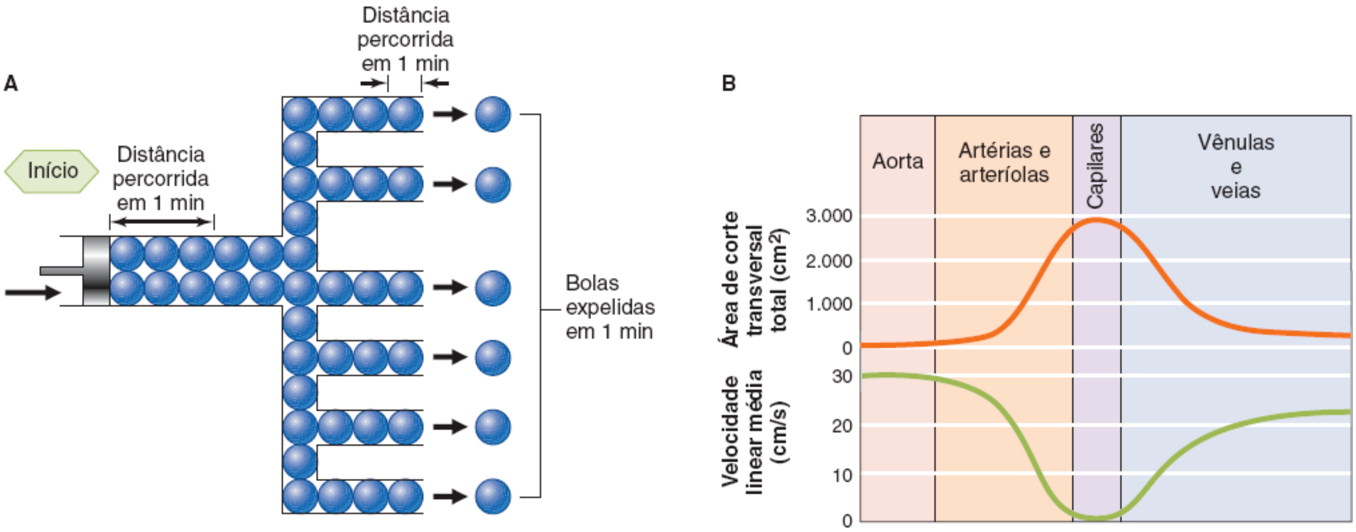


Figura 12.42 Relação entre a área de corte transversal total e a velocidade do fluxo. **A.** A área de corte transversal total dos tubos pequenos é três vezes maior que a do tubo grande. Por conseguinte, a velocidade de fluxo é de um terço nos tubos pequenos. **B.** A área de corte transversal e a velocidade de fluxo na circulação sistêmica.

Esse exemplo ilustra o seguinte princípio importante: quando uma corrente contínua move-se através de conjuntos consecutivos de tubos dispostos em paralelo, a velocidade do fluxo diminui à medida que a soma das áreas de corte transversal dos tubos aumenta. Este é precisamente o caso no sistema cardiovascular (**Figura 12.42B**). A velocidade do fluxo sanguíneo é rápida na aorta, diminui progressivamente nas artérias e arteríolas e, em seguida, diminui acentuadamente à medida que o sangue passa através da enorme área de corte transversal dos capilares. O fluxo anterógrado lento através dos capilares aumenta ao máximo o tempo disponível para a troca de substâncias entre o sangue e o líquido intersticial. Em seguida, a velocidade do fluxo sanguíneo aumenta de modo progressivo nas vênulas e nas veias, visto que a área de corte transversal diminui. Para ressaltar mais uma vez, a velocidade do fluxo de sangue não depende da proximidade do coração, mas da área transversal total do tipo de vaso.

Difusão através da parede capilar | Trocas de nutrientes e de produtos finais do metabolismo

O movimento anterógrado extremamente lento do sangue através dos capilares aumenta ao máximo o tempo para troca de substâncias através da parede capilar. Existem três mecanismos básicos que possibilitam o movimento das substâncias entre o líquido intersticial e o plasma: a difusão, o transporte por vesículas e o fluxo de massa. O transporte mediado (ver Capítulo 4) constitui o quarto mecanismo nos capilares de alguns tecidos, incluindo o encéfalo. A difusão e o transporte por vesículas são descritos nesta seção, enquanto o fluxo de massa será discutido na seção seguinte.

Em todos os capilares, excluindo os do encéfalo, a difusão constitui o único meio importante pelo qual ocorre movimento efetivo de nutrientes, oxigênio e produtos finais do metabolismo através das paredes dos capilares. A importância da difusão na troca de substâncias entre o sangue e as células ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Conforme descrito na seção seguinte, ocorre algum movimento dessas substâncias por fluxo de massa, porém a quantidade é insignificante.

No Capítulo 4, foram descritos os fatores que determinam as velocidades de difusão. As substâncias lipossolúveis, incluindo o oxigênio e o dióxido de carbono, difundem-se facilmente através das membranas plasmáticas das células endoteliais dos capilares. Por outro lado, os íons e outras moléculas polares são pouco solúveis em lipídios e precisam passar através de pequenos canais preenchidos de água existentes no revestimento endotelial.

A presença de canais preenchidos por água nas paredes dos capilares faz com que a taxa de movimento dos íons e de pequenas moléculas polares através da parede seja muito alta, embora não seja tão alta quanto a das moléculas lipossolúveis. Um dos locais onde esses canais são encontrados é nas fendas intercelulares – isto é, os espaços estreitos e preenchidos por água entre

células adjacentes. Os canais de vesículas fundidas que penetram nas células endoteliais proporcionam outro conjunto de canais preenchidos por água.

Os canais preenchidos por água permitem a difusão de apenas quantidades pequenas de proteínas. Quantidades pequenas de proteínas específicas – por exemplo, alguns hormônios – também podem atravessar as células endoteliais por meio de transporte em vesículas (endocitose do plasma na borda luminal e exocitose da vesícula endocitótica no lado intersticial).

As variações no tamanho dos canais preenchidos por água são responsáveis por grandes diferenças na "permeabilidade" dos capilares em diferentes órgãos. Em um dos extremos, encontram-se os capilares "fechados" do encéfalo, que não possuem fendas intercelulares, mas apenas zônulas de oclusão (junções firmes). Por conseguinte, as substâncias hidrossolúveis, até mesmo as de baixo peso molecular, podem apenas entrar no espaço intersticial cerebral ou sair dele por meio de transporte mediado por carreador através da barreira hematencefálica (ver Capítulo 6).

No outro extremo do espectro estão os capilares do fígado, que possuem grandes fendas intercelulares, bem como grandes canais de vesículas fundidas através das células endoteliais, de modo que até mesmo moléculas de proteína podem atravessá-los com facilidade. Isso é importante, visto que duas das principais funções do fígado consistem na síntese de proteínas plasmáticas e no metabolismo de substâncias ligadas às proteínas plasmáticas. Na maioria dos órgãos e dos tecidos, a permeabilidade dos capilares situa-se entre esses extremos dos capilares do encéfalo e os do fígado.

Ocorrem gradientes de difusão transcapilar para o oxigênio e os nutrientes em decorrência da utilização celular dessas substâncias. Aqueles gradientes para os produtos finais do metabolismo surgem em consequência da produção celular da substância em questão. Considere três exemplos: a glicose, o oxigênio e o dióxido de carbono no músculo **(Figura 12.43)**. A glicose é transportada continuamente do líquido intersticial para dentro da célula muscular por meio de mecanismos de transporte mediados por carreadores, enquanto o oxigênio move-se por difusão no mesmo sentido. A remoção de glicose e do oxigênio do líquido intersticial diminui as concentrações no líquido intersticial abaixo daquelas existentes no plasma capilar e cria o gradiente para a sua difusão do capilar para dentro do líquido intersticial.

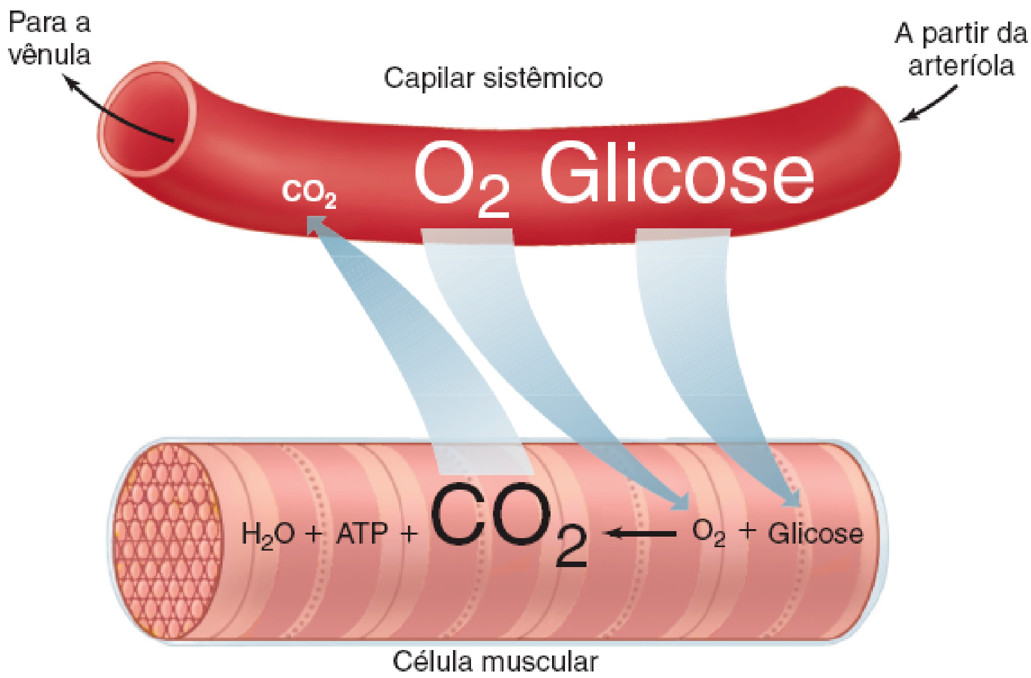


Figura 12.43 Gradientes de difusão em um capilar sistêmico.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se não houve alteração do metabolismo celular, porém o fluxo sanguíneo através dos capilares de um tecido foi reduzido, como o sangue venoso que deixa esse tecido irá diferir em comparação com aquele antes da redução do fluxo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Simultaneamente, o dióxido de carbono é produzido de modo contínuo pelas células musculares e difunde-se para o líquido intersticial. Isso faz com que a concentração de dióxido de carbono no líquido intersticial seja mais alta que a do plasma capilar, produzindo um gradiente para a difusão de dióxido de carbono do líquido intersticial para dentro do capilar.

Observe que, para substâncias que se movem em ambos os sentidos, a taxa metabólica local estabelece, em última análise, os gradientes de difusão transcapilar.

Se um tecido aumentar sua taxa metabólica, ele precisa obter mais nutrientes a partir do sangue e eliminar mais produtos finais do metabolismo. Um mecanismo para isso é a hiperemia ativa. O segundo mecanismo importante consiste em aumentar os

gradientes de difusão entre o plasma e o tecido; a utilização celular aumentada de oxigênio e de nutrientes reduz as suas concentrações teciduais, enquanto a produção aumentada de dióxido de carbono e de outros produtos finais eleva suas concentrações teciduais. Em ambos os casos, a diferença de concentração transcapilar da substância aumenta, o que também aumenta a velocidade de difusão.

Fluxo de massa através da parede capilar | Distribuição do líquido extracelular

Ao mesmo tempo que a troca por difusão de nutrientes, oxigênio e produtos metabólicos finais está ocorrendo através dos capilares, outro processo completamente distinto também está ocorrendo através do capilar – o fluxo de massa do plasma sem proteínas. A função desse processo não consiste na troca de nutrientes e produtos metabólicos finais, mas na distribuição do volume de líquido extracelular **(Figura 12.44)**. Lembre-se de que o líquido extracelular inclui o plasma e o líquido intersticial. Em condições normais, há quase quatro vezes mais líquido intersticial do que plasma – 11 ℓ *versus* 3 ℓ – em um indivíduo de 70 kg. Entretanto, essa distribuição não é fixa, e o líquido intersticial funciona como um reservatório capaz de suprir líquido para o plasma ou receber líquido dele.

Filtração. Conforme descrito na seção anterior, as paredes dos capilares são, em sua maioria, altamente permeáveis à água a quase todos os solutos do plasma, à exceção das proteínas plasmáticas. Por conseguinte, na presença de uma diferença de pressão hidrostática através dela, a parede do capilar comporta-se como um filtro poroso, possibilitando o movimento do plasma sem proteínas por fluxo de massa, do plasma capilar para o líquido intersticial através dos canais preenchidos de água. (Esse processo é tecnicamente denominado *ultrafiltração*, porém iremos nos referir a ele simplesmente como *filtração*.) *As concentrações de todos os solutos no plasma, à exceção das proteínas, são praticamente as mesmas no líquido filtrado que no plasma.*

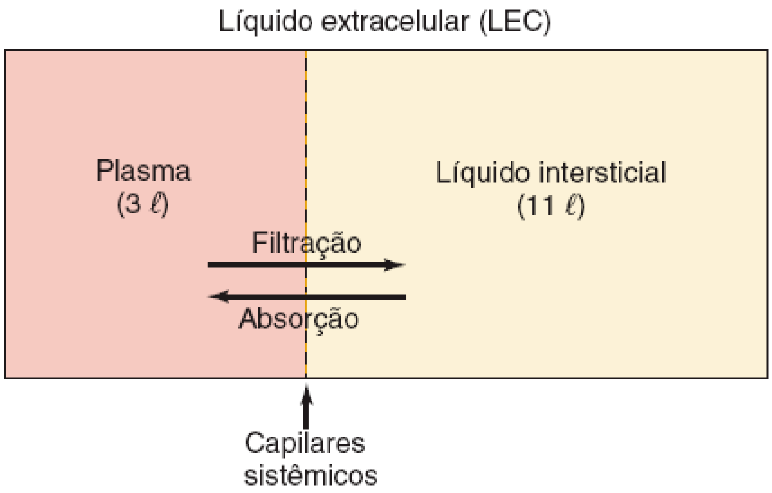


Figura 12.44 Distribuição do líquido extracelular por fluxo de massa.

A magnitude do fluxo de massa é determinada, em parte, pela diferença entre a pressão arterial capilar e a pressão hidrostática do líquido intersticial. Em condições normais, a primeira é muito mais alta do que a segunda. Em consequência, existe uma considerável diferença de pressão hidrostática para filtrar o plasma sem proteínas para fora dos capilares e para dentro do líquido intersticial, permanecendo a proteína para trás no plasma.

Por que todo o plasma não é filtrado para dentro do espaço intersticial? A explicação é que a diferença de pressão hidrostática que favorece a filtração é compensada por uma força osmótica que se opõe à filtração. Para entender esse processo, precisamos rever o princípio da osmose.

Osmose. No Capítulo 4, descrevemos como um movimento efetivo de água ocorre através de uma membrana semipermeável de uma solução com alta concentração de água para uma solução com baixa concentração de água. Em outras palavras, a água move-se de uma região com baixa concentração de solutos não penetrantes para uma região com alta concentração de solutos não penetrantes. Além disso, esse fluxo osmótico de água "arrasta" com ele os solutos que podem penetrar na membrana. Por conseguinte, uma diferença na concentração de água secundária a concentrações diferentes de soluto não penetrante em ambos os lados de uma membrana pode resultar no movimento de uma solução contendo tanto água quanto solutos penetrantes de modo semelhante ao fluxo de massa produzido por uma diferença de pressão hidrostática. São utilizadas unidades de pressão (mmHg) para expressar essa força osmótica através de uma membrana, assim como para as pressões hidrostáticas.

Efeito dos solutos. Essa análise pode ser agora aplicada ao fluxo osmoticamente induzido através dos capilares. O plasma dentro do capilar e o líquido intersticial fora dele contêm grandes quantidades de solutos de baixo peso molecular (também denominados **cristaloides**), que penetram nos poros capilares com facilidade. Os exemplos incluem o Na^+, o Cl^- e o K^+. Como esses cristaloides atravessam facilmente a parede capilar, suas concentrações são idênticas no plasma e no líquido intersticial. Em consequência, a presença de cristaloides não causa nenhuma diferença significativa na concentração de água. Por outro lado, as

proteínas plasmáticas (também denominadas **coloides**) são incapazes de se mover através dos poros capilares (não penetrantes) e apresentam uma concentração muito baixa no líquido intersticial. A diferença na concentração de proteínas entre o plasma e o líquido intersticial significa que a concentração de água no plasma é ligeiramente mais baixa (em cerca de 0,5%) que a do líquido intersticial, criando uma força osmótica que tende a causar o fluxo de água do compartimento intersticial para dentro do capilar. Como os cristaloides no líquido intersticial movem-se juntamente com a água, o fluxo que é impulsionado pelas pressões osmótica ou hidrostática através da parede capilar não altera as concentrações de cristaloides no plasma ou no líquido intersticial.

Uma palavra-chave nesta última frase é *concentrações*. A quantidade de água (o volume) e a quantidade de cristaloides nas duas localizações modificam-se efetivamente. Por conseguinte, um aumento na filtração de líquido do plasma para o líquido intersticial aumenta o volume do líquido intersticial e diminui o do plasma, embora não ocorra nenhuma mudança nas concentrações de cristaloides.

Forças de Starling. Em resumo, forças opostas atuam para mover o líquido através da parede capilar (**Figura 12.45A**): (1) a diferença entre a pressão hidrostática do sangue capilar e a pressão hidrostática do líquido intersticial favorece a filtração para fora do capilar; e (2) a diferença de concentração de água entre o plasma e o líquido intersticial, que resulta da diferença na concentração de proteínas, favorece a **absorção** de líquido intersticial para dentro do capilar. Por conseguinte, a **pressão de filtração efetiva (*PFE*)** depende diretamente da soma algébrica de quatro variáveis: a pressão hidrostática capilar, P_c (que favorece o movimento de líquido para fora do capilar); a pressão hidrostática intersticial, π_{LI} (que favorece o movimento de líquido para dentro do capilar); a força osmótica devido à concentração plasmática de proteínas, π_c (que favorece o movimento de líquido para dentro do capilar); e a força osmótica devido à concentração de proteínas do líquido intersticial, p_{LI} (que favorece o movimento de líquido para fora do capilar). Quando expresso matematicamente,

$$PFE = P_c + \pi_{LI} - P_{LI} - \pi_c$$

Observe que atribuímos arbitrariamente um valor positivo às forças dirigidas para fora do capilar e valores negativos para as forças dirigidas internamente. Os quatro fatores que determinam a pressão de filtração efetiva são denominados **forças de Starling**, visto que Starling, o mesmo fisiologista que ajudou a elucidar o mecanismo de Frank-Starling do coração, foi o primeiro a descrever essas forças.

Podemos agora considerar esse movimento do ponto de vista quantitativo na circulação sistêmica (**Figura 12.45B**). Grande parte da pressão arterial já foi dissipada à medida que o sangue flui através das arteríolas, de modo que a pressão hidrostática que tende a empurrar o líquido para fora da extremidade arterial de um capilar típico é de apenas cerca de 35 mmHg. A concentração de proteína do líquido intersticial nessa extremidade do capilar iria produzir um fluxo de líquido para fora do capilar equivalente a uma pressão hidrostática de 3 mmHg. Como a pressão hidrostática do líquido intersticial é praticamente igual a zero, a única pressão de direção interna nessa extremidade do capilar é a pressão osmótica devido às proteínas plasmáticas, cujo valor é de 28 mmHg. Por conseguinte, na extremidade arterial do capilar, a pressão efetiva para fora ultrapassa a pressão interna em 10 mmHg, de modo que irá ocorrer filtração de massa de líquido.

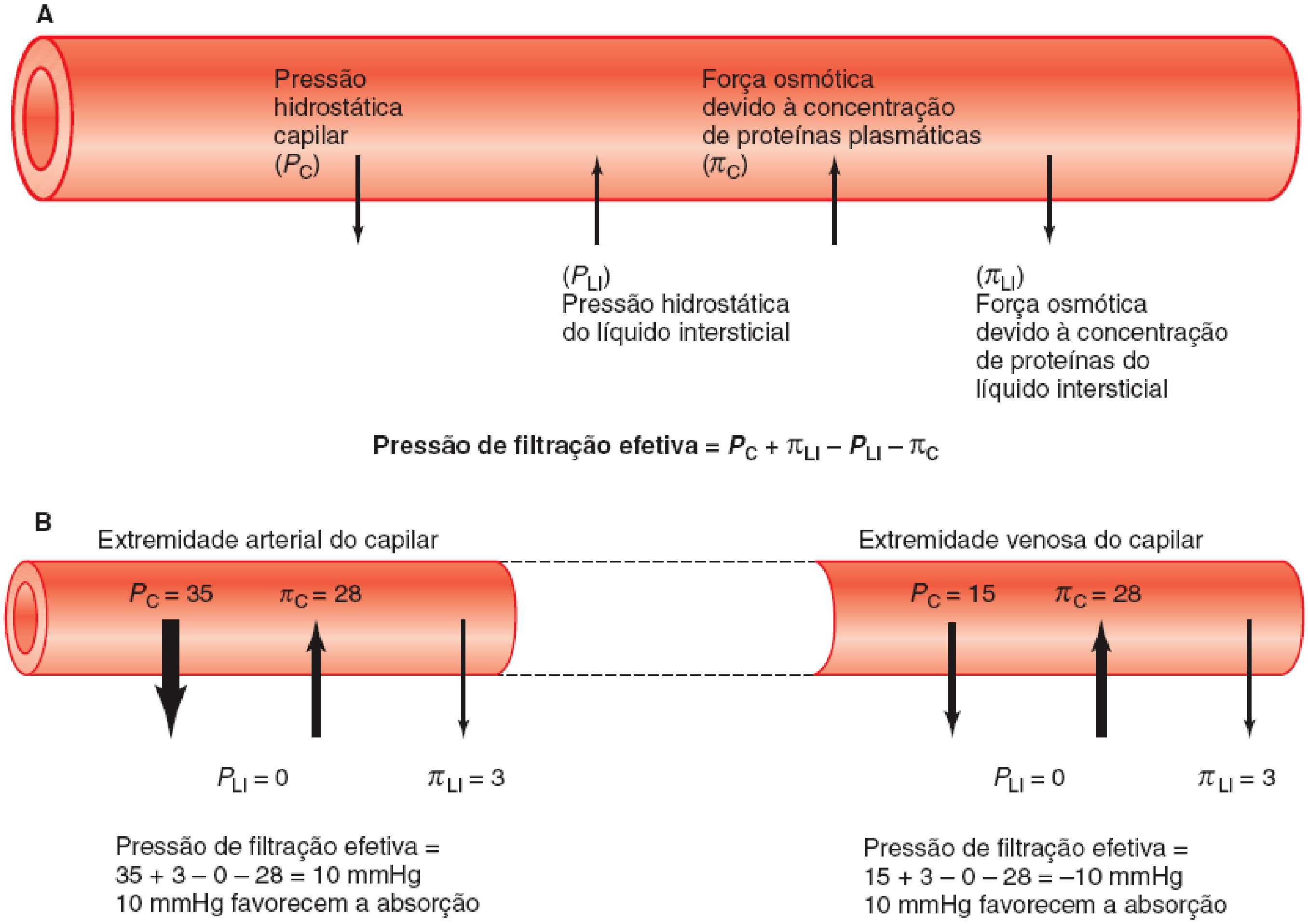


Figura 12.45 Forças de Starling. **A.** Os quatro fatores que determinam o movimento de líquido através dos capilares. **B.** Quantificação das forças que produzem filtração na extremidade arterial do capilar e absorção na extremidade venosa. As forças dirigidas para fora apresentam valores positivos arbitrariamente atribuídos, de modo que uma pressão de filtração efetiva positiva favorece a filtração, enquanto uma pressão negativa indica que irá ocorrer absorção efetiva de líquido. As setas em (**B**) indicam a magnitude das forças. Nenhuma seta é mostrada para a pressão hidrostática do líquido intersticial (P_{LI}) em (**B**), visto que ela é aproximadamente igual a zero.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se uma vítima de acidente perde 1 ℓ de sangue, por que uma infusão intravenosa de 1 ℓ de plasma seria mais efetiva para a reposição do volume perdido do que a infusão de 1 ℓ de uma solução cristaloide igualmente concentrada (p. ex., cloreto de sódio)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A única diferença substancial nas forças de Starling na extremidade venosa do capilar é que a pressão arterial hidrostática (P_c) diminuiu de 35 para aproximadamente 15 mmHg, em virtude da resistência encontrada à medida que o sangue flui ao longo da parede capilar. As outras três forças são praticamente as mesmas que na extremidade arterial, de modo que a pressão efetiva para dentro é cerca de 10 mmHg maior do que a pressão dirigida para fora, e irá ocorrer absorção de massa de líquido para dentro dos capilares. Por conseguinte, o movimento efetivo de líquido do plasma para o espaço intersticial na extremidade arterial dos capilares tende a ser equilibrado pelo fluxo de líquido no sentido oposto, na extremidade venosa dos capilares. Com efeito, para o agregado de capilares no corpo, a força efetiva para fora é, em condições normais, ligeiramente maior do que a força para dentro, de modo que ocorre uma filtração efetiva que alcança aproximadamente 4 ℓ/dia (esse valor não inclui os capilares nos rins). O destino desse líquido será descrito na seção sobre o sistema linfático.

Diferenças regionais na pressão capilar. Em nosso exemplo, assumimos uma pressão hidrostática capilar típica, que varia de 35 mmHg para 15 mmHg. Na realidade, as pressões hidrostáticas capilares variam em diferentes regiões do corpo e, como será descrito em uma seção posterior, são fortemente influenciadas pela posição do indivíduo em decúbito, sentado ou na posição ortostática. Além disso, a pressão hidrostática capilar em qualquer região determinada está sujeita à regulação fisiológica, que é mediada principalmente por mudanças na resistência das arteríolas naquela região. Como mostra a **Figura 12.46**, a dilatação das arteríolas em determinado tecido eleva a pressão hidrostática capilar naquela região, visto que ocorre perda de menos pressão superando a resistência entre as artérias e os capilares. Devido ao aumento da pressão hidrostática capilar, a filtração aumenta, e ocorre transferência de maior quantidade de líquido sem proteínas para o líquido intersticial. Por outro lado, a constrição arteriolar pronunciada produz uma diminuição da pressão hidrostática capilar e favorece o movimento efetivo de líquido

intersticial para dentro do compartimento vascular. Com efeito, as arteríolas que suprem um grupo de capilares podem estar tão dilatadas ou tão contraídas que os capilares manifestam apenas filtração ou apenas absorção, respectivamente, ao longo de toda sua extensão.

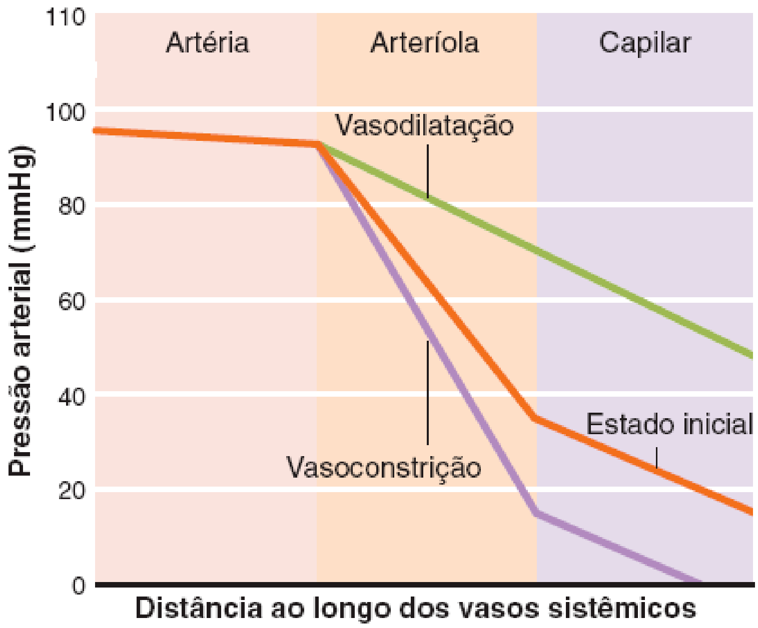


Figura 12.46 Efeitos da vasodilatação ou vasoconstrição arteriolar sobre a pressão arterial capilar em um único órgão (em condições de pressão arterial constante).

Para reiterar um aspecto importante, a filtração e a absorção capilares desempenham uma pequena função na troca de nutrientes e produtos metabólicos finais entre os capilares e os tecidos. A razão é que a quantidade total de uma substância, como a glicose e o dióxido de carbono, movendo-se para dentro ou para fora de um capilar em consequência do fluxo de massa efetivo é extremamente pequena, em comparação com as quantidades que se movem por difusão efetiva.

Por fim, essa análise da dinâmica dos líquidos capilares considerou apenas a circulação sistêmica. As mesmas forças de Starling aplicam-se aos capilares na circulação pulmonar, porém os valores relativos das quatro variáveis diferem. Em particular, como a circulação pulmonar é um circuito de baixa resistência e de baixa pressão, a pressão hidrostática normal dos capilares pulmonares – a principal força que favorece o movimento de líquido para fora dos capilares pulmonares no interstício – alcança, em média, apenas cerca de 7 mmHg. Isso é compensado por um maior acúmulo de proteínas no líquido intersticial pulmonar do que em outros tecidos. De modo global, as forças de Starling nos pulmões favorecem ligeiramente a filtração como em outros tecidos, porém a drenagem linfática extensa e ativa impede o acúmulo de líquido extracelular nos espaços intersticiais e nas vias respiratórias.

Edema. Em algumas circunstâncias fisiopatológicas, a ocorrência de desequilíbrios nas forças de Starling podem levar à formação de ***edema*** – isto é, um acúmulo anormal de líquido nos espaços intersticiais. A insuficiência cardíaca (discutida de modo detalhado na Seção E) é uma condição em que a pressão venosa elevada reduz o fluxo sanguíneo pelos capilares, e o aumento da pressão hidrostática (P_c) provoca filtração excessiva e acúmulo de líquido intersticial. O edema resultante pode ocorrer nos tecidos sistêmicos ou pulmonares. Uma experiência mais comum é o edema que ocorre com a lesão – por exemplo, quando sofremos entorse no tornozelo. A histamina e outros fatores químicos liberados localmente em resposta à lesão causam dilatação das arteríolas e, portanto, aumentam a pressão capilar e a filtração (ver as Figuras 12.45 e 12.46). Além disso, as substâncias químicas liberadas dentro do tecido lesionado causam distorção das células endoteliais, aumentando o tamanho das fendas intercelulares e possibilitando o escape de proteínas plasmáticas da corrente sanguínea com mais facilidade. Isso aumenta a força osmótica das proteínas no líquido intersticial (π_{LI}), contribuindo para a tendência à ocorrência de filtração e formação de edema. Por fim, uma diminuição anormal da concentração plasmática de proteínas também pode resultar em edema. Essa condição reduz a principal força absortiva nos capilares (π_c), possibilitando, assim, um aumento da filtração efetiva. A concentração plasmática de proteínas pode ser reduzida pela presença de doença hepática (diminuição na produção de proteínas plasmáticas) ou de doença renal (perda de proteína na urina). Além disso, à semelhança da doença hepática, a desnutrição proteica (***kwashiorkor***) compromete a produção de proteínas plasmáticas. O edema resultante é particularmente pronunciado nos espaços intersticiais dentro da cavidade abdominal, produzindo a aparência de barriga inchada comumente observada em pessoas com proteína insuficiente em suas dietas.

12.11 Veias

O sangue flui dos capilares para as vênulas e, em seguida, para as veias. Ocorre alguma troca de materiais entre o líquido intersticial e as vênulas, exatamente como nos capilares. Com efeito, a permeabilidade a macromoléculas é, com frequência, maior para as vênulas do que para os capilares, particularmente em áreas lesionadas.

As veias constituem o último conjunto de tubos através dos quais o sangue flui em seu trajeto de volta ao coração. Na circulação sistêmica, a força propulsora para esse retorno venoso é fornecida pela diferença de pressão entre as veias periféricas e o átrio direito. A pressão na primeira porção das veias periféricas é geralmente muito baixa – apenas de 10 a 15 mmHg –, visto que a maior parte da pressão imposta ao sangue pelo coração é dissipada pela resistência à medida que o sangue flui através das arteríolas, dos capilares e das vênulas. Em condições normais, a pressão atrial direita é de quase 0 mmHg. Por conseguinte, a força propulsora total para o fluxo das **veias periféricas** para o átrio direito é, em média, de apenas 10 a 15 mmHg. (As veias periféricas incluem todas as veias não contidas dentro da cavidade torácica.) Essa diferença de pressão é adequada, devido à baixa resistência ao fluxo oferecida pelas veias, que apresentam grandes diâmetros. Por conseguinte, uma importante função das veias consiste em atuar como condutos de baixa resistência para o fluxo sanguíneo dos tecidos até o coração. As veias periféricas dos braços e das pernas contêm válvulas que possibilitam o fluxo apenas em direção ao coração.

Além de sua função como condutos de baixa resistência, as veias desempenham uma segunda função importante: seus diâmetros são alterados de modo reflexo em resposta a mudanças do volume sanguíneo, mantendo, assim, a pressão venosa periférica e o retorno venoso ao coração. Em uma seção anterior, enfatizamos que a velocidade do retorno venoso ao coração constitui um importante determinante do volume diastólico final ventricular e, portanto, do volume sistólico. Verificamos agora que a pressão venosa periférica constitui um importante determinante do volume sistólico. A seguir, iremos descrever como a pressão venosa é determinada.

Determinantes da pressão venosa

Os fatores que determinam a pressão em qualquer tubo elástico são o volume de líquido em seu interior e a complacência de suas paredes. Em consequência, o volume total de sangue constitui um importante determinante da pressão venosa, visto que, como veremos, a maior parte do sangue encontra-se nas veias. Além disso, as paredes das veias são mais finas e muito mais complacentes do que as das artérias (ver Figura 12.31). Por conseguinte, as veias podem acomodar grandes volumes de sangue, com um aumento relativamente pequeno da pressão interna. Cerca de 60% do volume total de sangue estão presentes nas veias sistêmicas **(Figura 12.47)**, porém a pressão venosa é, em média, de apenas cerca de 10 mmHg. (Por outro lado, as artérias sistêmicas contêm menos de 15% do sangue, em uma pressão de quase 100 mmHg.)

As paredes das veias contêm músculo liso inervado por neurônios simpáticos. A estimulação desses neurônios libera norepinefrina, que provoca contração do músculo liso venoso, diminuindo o diâmetro e a complacência dos vasos e elevando a pressão no seu interior. O aumento da pressão venosa impulsiona então maior quantidade de sangue para fora das veias e para o lado direito do coração. Observe o efeito diferente da constrição venosa em comparação com a das arteríolas; quando as arteríolas sofrem contração, a constrição *reduz* o fluxo anterógrado através do circuito sistêmico, enquanto a constrição das veias *aumenta* o fluxo anterógrado. Embora os neurônios simpáticos constituam o impulso aferente mais importante, o músculo liso venoso, à semelhança do músculo liso arteriolar, também responde a vasodilatadores e vasoconstritores hormonais e parácrinos.

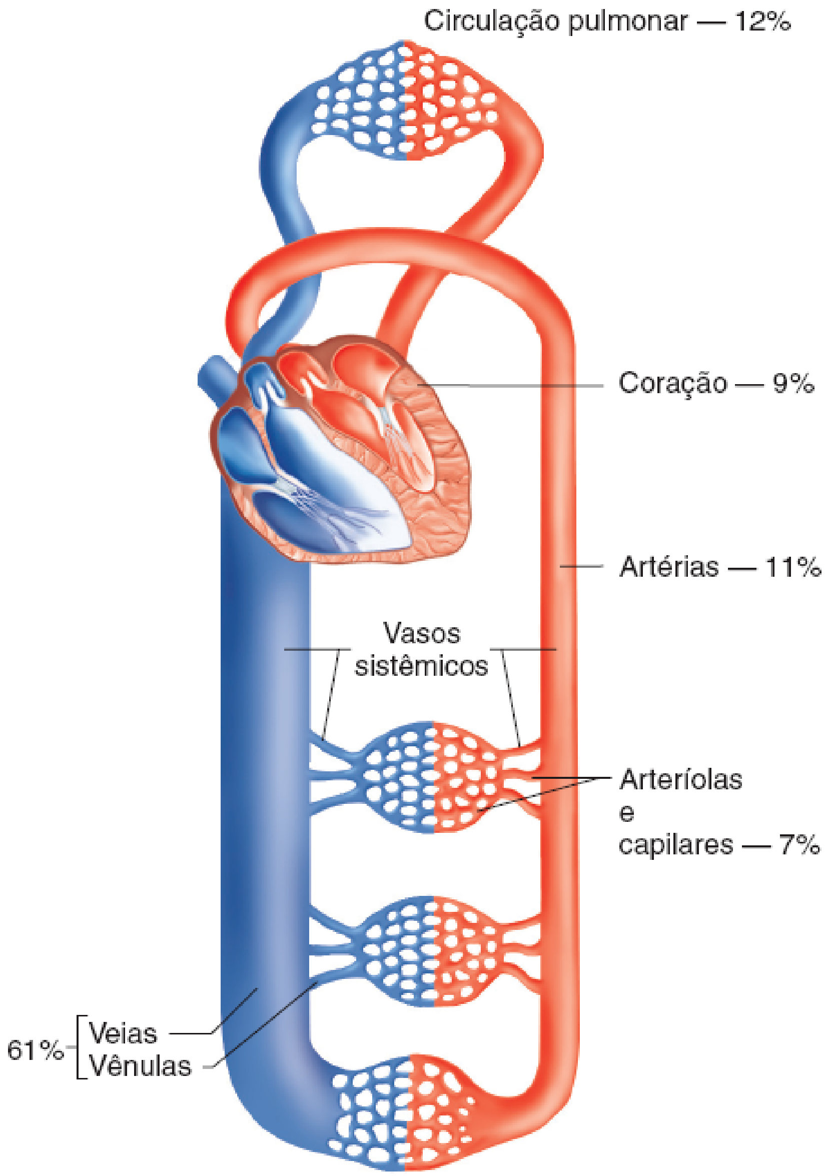


Figura 12.47 Distribuição do volume de sangue total em diferentes partes do sistema circulatório.

Dois outros mecanismos, além da contração do músculo liso venoso, podem aumentar a pressão venosa e facilitar o retorno venoso. Esses mecanismos são a **bomba do músculo esquelético** e a **bomba respiratória**. Durante a contração do músculo esquelético, as veias que seguem o seu trajeto pelo músculo são parcialmente comprimidas, o que reduz o seu diâmetro e força mais sangue de volta ao coração. Podemos agora descrever uma importante função das válvulas das veias periféricas; quando a bomba do músculo esquelético aumenta a pressão venosa local, as válvulas permitem o fluxo de sangue apenas em direção ao coração e impedem o seu fluxo retrógrado para os capilares **(Figura 12.48)**.

É um pouco mais difícil visualizar a bomba respiratória. Conforme descrito no Capítulo 13, existe, na base da cavidade torácica (tórax), um grande músculo, denominado diafragma, que separa o tórax do abdome. Durante a inspiração de ar, o diafragma desce, empurrando o conteúdo abdominal e aumentando a pressão abdominal. Esse aumento de pressão é transmitido passivamente para as veias intra-abdominais. Simultaneamente, a pressão no tórax diminui, reduzindo, assim, a pressão nas veias intratorácicas e no átrio direito. O efeito final das alterações de pressão no abdome e no tórax consiste em aumentar a diferença de pressão entre as veias periféricas e o coração. Em consequência, o retorno venoso é aumentado durante a inspiração (a expiração reverteria esse efeito, não fosse pela presença das válvulas venosas), e a respiração profunda e frequente, como no exercício, ajuda o fluxo sanguíneo para o coração.

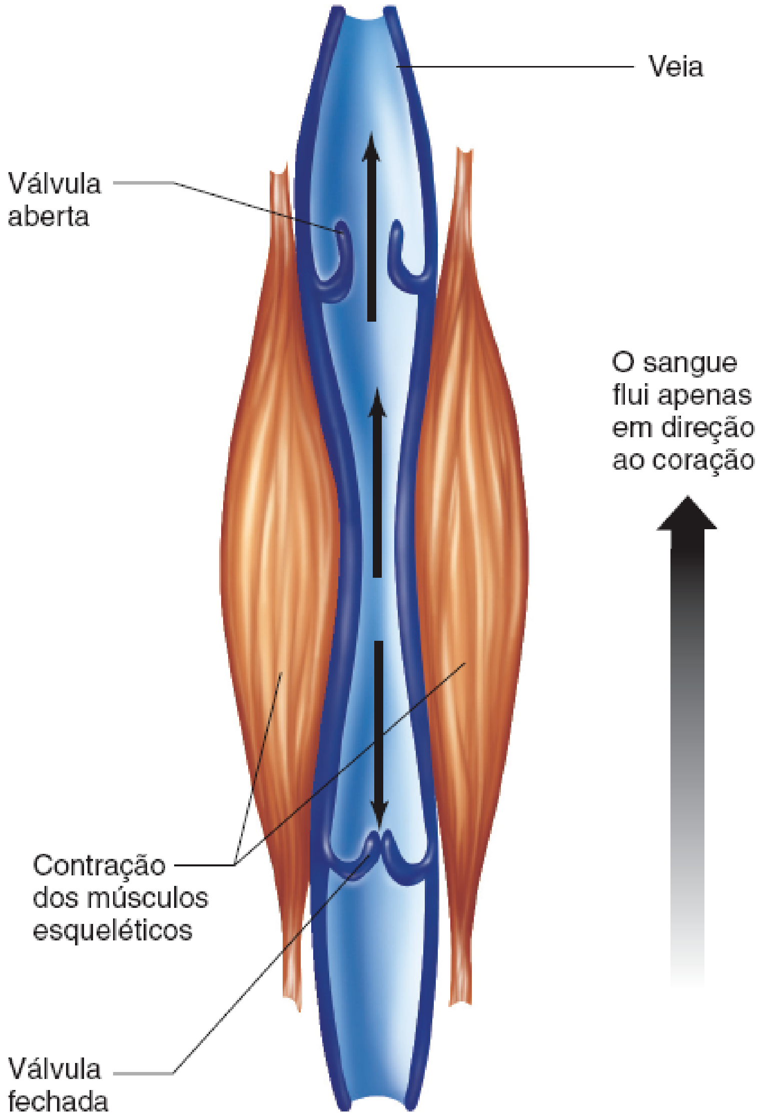


Figura 12.48 A bomba do músculo esquelético. Durante a contração muscular, o diâmetro venoso diminui, e a pressão venosa aumenta. A elevação da pressão força o fluxo apenas em direção ao coração, visto que a pressão retrógrada força o fechamento das válvulas nas veias.

Com base nessas descrições, você poderia ter a impressão incorreta de que o retorno venoso e o débito cardíaco são entidades independentes. Na verdade, qualquer alteração no retorno venoso provoca quase imediatamente alterações equivalentes no débito cardíaco, em grande parte por meio do mecanismo de Frank-Starling. *Por conseguinte, o retorno venoso e o débito cardíaco precisam ser idênticos, exceto por diferenças transitórias durante breves períodos.*

Em resumo **(Figura 12.49)**, a contração do músculo liso venoso, a bomba do músculo esquelético e a bomba respiratória atuam em conjunto para facilitar o retorno venoso e, portanto, aumentar o débito cardíaco na mesma extensão.

12.12 Sistema linfático

O **sistema linfático** é uma rede de pequenos órgãos (linfonodos) e tubos (**vasos linfáticos** ou, simplesmente, “linfáticos”) por meio dos quais a **linfa** – um líquido derivado do líquido intersticial – flui. Tecnicamente, o sistema linfático não faz parte do sistema circulatório, porém é descrito neste capítulo, visto que seus vasos proporcionam uma via para o movimento de líquido intersticial para o sistema circulatório (**Figura 12.50A**).

No interstício de praticamente todos os órgãos e tecidos, existem numerosos **capilares linfáticos** que são totalmente distintos dos capilares sanguíneos. À semelhança destes últimos, trata-se de tubos constituídos por apenas uma única camada de células endoteliais que repousam sobre uma membrana basal; entretanto, possuem grandes canais preenchidos por água, que são permeáveis a todos os constituintes do líquido intersticial, incluindo as proteínas. Os capilares linfáticos são os primeiros dos vasos linfáticos, visto que, diferentemente dos capilares sanguíneos, nenhum tubo desemboca neles.

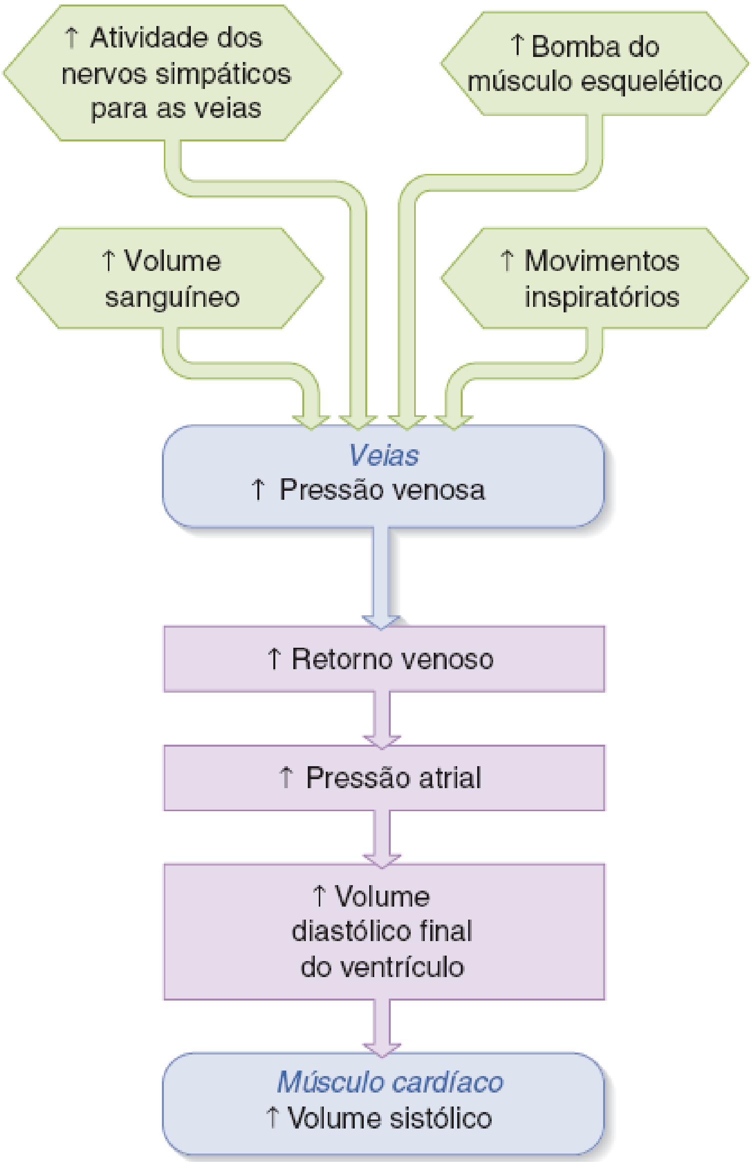


Figura 12.49 Principais fatores que determinam a pressão venosa periférica, o retorno venoso e o volume sistólico. A inversão das setas nos boxes indicaria como esses fatores podem diminuir. Os efeitos do aumento da inspiração sobre o volume diastólico final do ventrículo são, na verdade, muito complexos; entretanto, para simplificar, são mostrados aqui apenas como elevação da pressão venosa.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A Figura 12.47 mostra a distribuição típica do sangue em um indivíduo saudável em repouso. Como as porcentagens mudariam durante o exercício vigoroso?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Pequenas quantidades de líquido intersticial entram continuamente nos capilares linfáticos por fluxo de massa. Esse líquido linfático flui dos capilares linfáticos para o conjunto seguinte de vasos linfáticos, os quais convergem para formar vasos linfáticos cada vez maiores. Em vários pontos do corpo – em particular no pescoço, nas axilas, nas virilhas e ao redor do intestino –, a linfa flui através dos linfonodos (**Figura 12.50B**), que fazem parte do sistema imune (descrito no Capítulo 18). Por fim, toda a rede termina em dois grandes ductos linfáticos, que drenam para as veias próximo à junção das veias jugular e subclávia, na parte superior do tórax. Válvulas nessas junções possibilitam apenas um fluxo unidirecional, dos ductos linfáticos para as veias. Por conseguinte, os vasos linfáticos transportam líquido intersticial para o sistema circulatório.

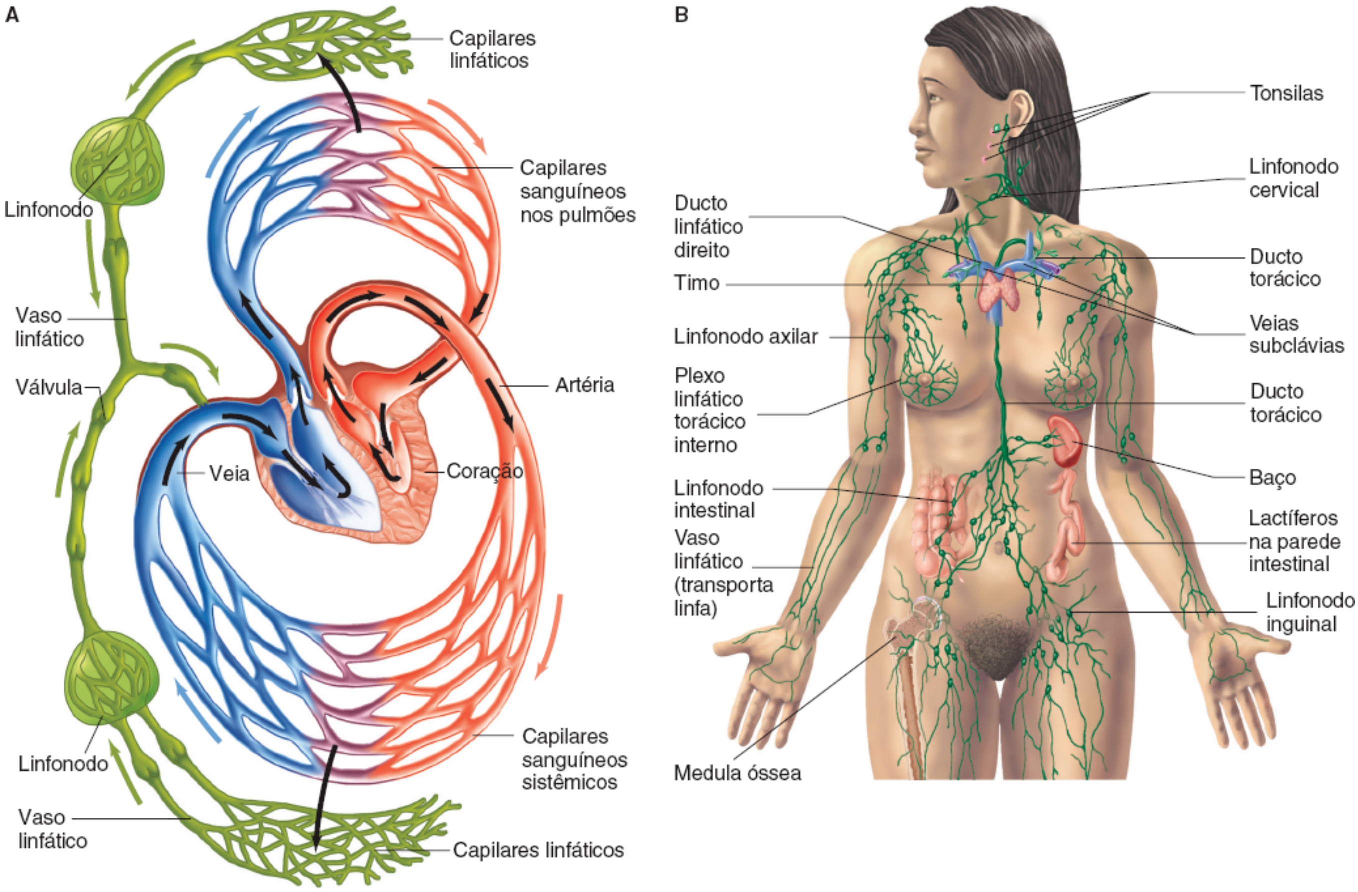


Figura 12.50 O sistema linfático (verde) em relação ao sistema circulatório (azul e vermelho). **A.** O sistema linfático é um sistema de sentido único do líquido intersticial para o sistema circulatório. **B.** Antes de retornar ao sangue, nas veias subclávias, a linfa flui através dos linfonodos no pescoço, nas axilas, nas virilhas e ao redor do intestino.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como se pode esperar que a ingestão periódica de líquidos extra aumente o fluxo de linfa?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O movimento de líquido intersticial dos linfáticos para o sistema circulatório é muito grande, visto que, conforme assinalado anteriormente, o volume de líquido filtrado para fora dos capilares sanguíneos (exceto os dos rins) ultrapassa aquele absorvido em cerca de 4 ℓ por dia. Esses 4 ℓ retornam ao sangue por meio do sistema linfático. Nesse processo, as pequenas quantidades de proteína que podem extravasar dos capilares sanguíneos para o líquido intersticial também retornam ao sistema circulatório.

Em algumas circunstâncias, pode ocorrer oclusão do sistema linfático, possibilitando o acúmulo de líquido intersticial em excesso. Por exemplo, a oclusão do fluxo linfático por microrganismos infecciosos pode resultar em uma doença denominada ***elefantíase***, em que ocorre formação de edema maciço na área acometida (**Figura 12.51**). De modo semelhante, a retirada cirúrgica de linfonodos e vasos linfáticos durante o tratamento do câncer de mama pode possibilitar o acúmulo de líquido intersticial nos tecidos afetados.

Além da drenagem do líquido intersticial em excesso, o sistema linfático proporciona a via pela qual a gordura absorvida do trato gastrintestinal alcança o sangue (ver Capítulo 15). Os vasos linfáticos também podem constituir a via pela qual as células cancerosas disseminam-se de sua área de origem para outras partes do corpo (razão pela qual o tratamento do câncer algumas vezes inclui a retirada de linfonodos).

Mecanismo do fluxo linfático

Em grande parte, os vasos linfáticos além dos capilares linfáticos propelem a linfa em seu interior por meio de suas próprias contrações. O músculo liso na parede dos vasos linfáticos exerce ação semelhante à de uma bomba por meio de contrações rítmicas inerentes. Como os vasos linfáticos possuem válvulas semelhantes àquelas das veias, essas contrações produzem um fluxo unidirecional dirigido para o ponto onde os vasos linfáticos entram no sistema circulatório. O músculo liso do vaso linfático é responsivo ao estiramento, de modo que, quando não há acúmulo de líquido intersticial e, portanto, não há entrada de linfa nos linfáticos, o músculo liso é inativo. Entretanto, quando ocorre aumento da filtração de líquido para fora dos capilares, a quantidade aumentada de líquido que entra nos linfáticos distende as paredes e desencadeia contrações rítmicas do músculo liso.

Isso proporciona um mecanismo de retroalimentação negativa para ajustar a velocidade do fluxo linfático com a velocidade de formação da linfa, impedindo, assim, a formação de edema.



Figura 12.51 A elefantíase é uma doença que ocorre quando filárias transmitidas por mosquito bloqueiam o retorno da linfa ao sistema vascular.

Além disso, o músculo liso dos vasos linfáticos é inervado por neurônios simpáticos, e a excitação desses neurônios em vários estados fisiológicos, tais como exercício, pode contribuir para o aumento do fluxo linfático. As forças externas aos vasos linfáticos também aumentam o fluxo de linfa. Incluem as mesmas forças externas descritas para as veias – isto é, a bomba do músculo esquelético e a bomba respiratória.

SEÇÃO C | RESUMO

Artérias

I. As artérias funcionam como condutos de baixa resistência e como reservatórios de pressão para manutenção do fluxo sanguíneo até os tecidos durante o relaxamento ventricular.
II. A pressão de pulso é a diferença entre a pressão arterial máxima (pressão sistólica) e a pressão arterial mínima (pressão diastólica) durante um ciclo cardíaco.
III. Pode-se estimar a pressão arterial média como a pressão diastólica mais um terço da pressão de pulso.

Arteríolas

I. As arteríolas constituem o local predominante de resistência ao fluxo no sistema vascular e desempenham funções importantes na determinação da pressão arterial média e na distribuição dos fluxos para os vários órgãos e tecidos.
II. A resistência arteriolar é determinada por fatores locais e por impulsos neurais reflexos e hormonais.
    a. Os fatores locais que modificam o grau de atividade metabólica causam vasodilatação arteriolar e aumento do fluxo da hiperemia ativa.
    b. A autorregulação do fluxo envolve fatores metabólicos locais e respostas miogênicas arteriolares ao estiramento; ela modifica a resistência arteriolar de modo a manter um fluxo sanguíneo constante quando ocorrem alterações da pressão arterial.
    c. Os neurônios simpáticos inervam a maioria das arteríolas e causam vasoconstrição por meio dos receptores alfa-adrenérgicos. Em certos casos, neurônios não colinérgicos não adrenérgicos que liberam óxido nítrico ou outros vasodilatadores também inervam os vasos sanguíneos.
    d. A epinefrina provoca vasoconstrição ou vasodilatação, dependendo da proporção de receptores alfa-adrenérgicos e β_2-adrenérgicos no órgão.
    e. A angiotensina II e a vasopressina causa vasoconstrição.

f. Alguns impulsos químicos atuam ao estimular as células endoteliais a liberar agentes parácrinos vasodilatadores ou vasoconstritores, os quais, em seguida, atuam sobre o músculo liso adjacente. Esses agentes parácrinos incluem os vasodilatadores óxido nítrico (fator de relaxamento derivado do endotélio) e prostaciclina, e o vasoconstritor endotelina-1.

III. O Quadro 12.7 fornece um resumo do controle arteriolar em órgãos específicos.

Capilares

I. Os capilares constituem o local de troca de nutrientes e de produtos de degradação entre o sangue e os tecidos.

II. O sangue flui através dos capilares mais lentamente do que através de qualquer outra parte do sistema vascular, devido à enorme área de secção transversal dos capilares.

III. O fluxo sanguíneo capilar é determinado pela resistência das arteríolas que suprem os capilares e pelo número de esfíncteres pré-capilares abertos.

IV. A difusão é o mecanismo que realiza as trocas de nutrientes e produtos metabólicos finais entre o plasma capilar e o líquido intersticial.
   a. As substâncias lipossolúveis podem mover-se através das células endoteliais, enquanto os íons e as moléculas polares só se movem através de fendas intercelulares preenchidas de água ou através de canais de vesículas fundidas.
   b. As proteínas plasmáticas não se movem com facilidade através das paredes capilares; as proteínas específicas, como determinados hormônios, podem ser movidas por transporte em vesículas.
   c. O gradiente de difusão de uma determinada substância através dos capilares surge como resultado da utilização ou da produção da substância pela célula. O aumento do metabolismo aumenta o gradiente de difusão e a velocidade de difusão.

V. O fluxo de massa do plasma livre de proteínas ou do líquido intersticial através dos capilares determina a distribuição do líquido extracelular entre esses dois compartimentos líquidos.
   a. A filtração do plasma para o líquido intersticial é favorecida pela diferença de pressão hidrostática entre o capilar e o líquido intersticial. A absorção do líquido intersticial para o plasma é favorecida pela diferença de concentração das proteínas entre o plasma e o líquido intersticial.
   b. A filtração e a absorção não modificam as concentrações de cristaloides no plasma e no líquido intersticial, visto que essas substâncias movem-se juntamente com a água.
   c. Em condições normais, existe um pequeno excesso de filtração em relação à absorção, com retorno dos líquidos à corrente sanguínea pelos vasos linfáticos.
   d. Os estados patológicos que alteram as forças de Starling podem resultar na formação de edema (p. ex., insuficiência cardíaca, lesão tecidual, doença hepática, doença renal e desnutrição proteica).

Veias

I. As veias servem como condutos de baixa resistência para o retorno venoso.

II. As veias são muito complacentes e contêm a maior parte do sangue do sistema vascular.
   a. A vasoconstrição mediada pelo sistema simpático reduz de modo reflexo o diâmetro das veias, de modo a manter a pressão venosa e o retorno venoso.
   b. A bomba do músculo esquelético e a bomba respiratória aumentam a pressão venosa e o retorno venoso. As válvulas venosas fazem com que a pressão possa produzir um fluxo apenas em direção ao coração.

Sistema linfático

I. O sistema linfático proporciona uma via unidirecional para o retorno do líquido intersticial ao sistema circulatório.

II. A linfa retorna o excesso de líquido filtrado dos capilares sanguíneos, bem como a proteína que extravasa dos capilares sanguíneos.

III. O fluxo de linfa é impulsionado principalmente pela contração do músculo liso nos vasos linfáticos, mas também pela bomba do músculo esquelético e pela bomba respiratória.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Desenhe as mudanças de pressão ao longo dos sistemas vasculares sistêmico e pulmonar durante o ciclo cardíaco.
2. Quais são as duas principais funções das artérias?
3. Quais são os valores normais para as pressões arteriais sistólica, diastólica e média em homens adultos jovens? Em mulheres? Como a pressão arterial média é calculada?
4. Quais são os dois principais fatores que determinam a pressão de pulso?
5. O que indicam as pressões sistólica e diastólica na aferição da pressão arterial com um esfigmomanômetro?
6. Quais são os principais locais de resistência do sistema vascular sistêmico?
7. Cite duas funções das arteríolas.
8. Escreva a fórmula que relaciona o fluxo através de um órgão com a pressão arterial média e a resistência ao fluxo oferecida por esse órgão.
9. Liste os fatores químicos que medeiam a hiperemia ativa.

10. Cite outro mecanismo além dos fatores químicos que contribui para a autorregulação do fluxo.
11. Qual é a única inervação autônoma na maioria das arteríolas? Quais são os principais receptores adrenérgicos influenciados por esses nervos? Como o controle dos nervos simpáticos para as arteríolas pode produzir vasodilatação?
12. Cite quatro hormônios que causam vasodilatação ou vasoconstrição das arteríolas e especifique seus efeitos.
13. Descreva o papel dos agentes parácrinos endoteliais que medeiam a vasoconstrição e a vasodilatação arteriolares e forneça três exemplos.
14. Desenhe um fluxograma resumindo os fatores que afetam o raio arteriolar.
15. Quais são as velocidades relativas de fluxo através dos vários tipos de vasos da circulação sistêmica?
16. Compare a difusão com o fluxo de massa. Qual é o mecanismo mais importante na troca de nutrientes, oxigênio e produtos finais do metabolismo através da parede capilar?
17. Qual é o único soluto que apresenta uma diferença de concentração significativa através da parede capilar? Como essa diferença influencia a concentração de água?
18. Quais são as quatro variáveis que determinam a pressão de filtração efetiva através da parede capilar? Forneça valores representativos de cada uma delas nas extremidades arteriolar e venosa de um capilar sistêmico.
19. Como as alterações da resistência arteriolar local influenciam a pressão capilar?
20. Qual é a relação entre o débito cardíaco e o retorno venoso no estado de equilíbrio dinâmico? Qual a força que impulsiona o retorno venoso?
21. Compare as complacências e os volumes sanguíneos das veias e das artérias.
22. Quais são os quatro fatores que influenciam a pressão venosa?
23. Qual é o volume aproximado de líquido que retorna ao sangue pelos linfáticos diariamente?
24. Descreva os mecanismos que produzem o fluxo linfático.

SEÇÃO C | TERMOS-CHAVE

12.8 Artérias

Complacência
Pressão arterial média (*PAM*)
Pressão de pulso
Pressão diastólica (*PD*)
Pressão sistólica (*PS*)
Sons de Korotkoff

12.9 Arteríolas

Angiotensina II
Autorregulação do fluxo
Bradicinina
Calicreína
Cininogênio
Controles locais
Endotelina-1 (ET-1)
Hiperemia
Hiperemia ativa
Hiperemia reativa
Óxido nítrico
Peptídio natriurético atrial
Prostaciclina
Prostaglandina I_2 (PGI_2)
Respostas miogênicas
Tônus intrínseco
Vasoconstrição
Vasodilatação
Vasopressina

12.10 Capilares

Absorção
Angiogênese
Canais de vesículas fundidas
Coloides
Cristaloides
Esfíncter pré-capilar
Fatores angiogênicos
Fendas intercelulares
Forças de Starling
Metarteríolas
Pressão de filtração efetiva (*PFE*)

12.11 Veias

Bomba do músculo esquelético
Bomba respiratória
Veias periféricas

12.12 Sistema linfático

Capilares linfáticos
Linfa
Sistema linfático
Vasos linfáticos

SEÇÃO C | TERMOS CLÍNICOS

12.8 Artérias

Arteriosclerose
Esfigmomanômetro

12.9 Arteríolas

Sildenafila
Tadalafila

12.10 Capilares

Angiostatina
Edema
Kwashiorkor

12.12 Sistema linfático

Elefantíase

Seção D ■ Integração da Função Cardiovascular | Regulação da Pressão Arterial Sistêmica

No Capítulo 1, descrevemos os componentes fundamentais dos sistemas de controle homeostático: (1) uma variável no ambiente interno mantida dentro de uma faixa relativamente estreita, (2) receptores sensíveis a mudanças dessa variável, (3) vias aferentes vindas dos receptores, (4) um centro integrador que recebe e integra os impulsos aferentes, (5) vias eferentes do centro de integração, e (6) efetores que atuam para modificar a variável quando chegam sinais ao longo das vias eferentes. O controle e a integração da função cardiovascular serão descritos nesses termos.

A principal variável cardiovascular sendo regulada é a pressão arterial média da circulação sistêmica. Isso não deve ser surpreendente, visto que essa pressão constitui a força propulsora para o fluxo sanguíneo através de todos os órgãos, exceto os pulmões. Por conseguinte, a sua manutenção é um pré-requisito para assegurar um fluxo sanguíneo adequado a esses órgãos. A importância de manter a pressão arterial dentro de uma faixa normal demonstra o princípio geral de fisiologia segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. Sem um sistema de controle homeostático atuando para manter a pressão arterial, os tecidos do corpo rapidamente morreriam se a pressão fosse diminuir de modo significativo.

A pressão arterial sistêmica média é o produto aritmético de dois fatores: (1) o débito cardíaco e (2) a **resistência periférica total (*RPT*)**, que é a resistência combinada ao fluxo de todos os vasos sanguíneos sistêmicos.

Pressão arterial sistêmica média	=	Débito cardíaco	×	Resistência periférica total
(PAM)		*(DC)*		*(RPT)*

O débito cardíaco e a resistência periférica total estabelecem a pressão arterial sistêmica média, visto que eles determinam o volume médio de sangue nas artérias sistêmicas com o passar do tempo; é este volume de sangue que produz a pressão. Nunca é demais enfatizar essa relação: *todas as alterações da pressão arterial média devem resultar de alterações do débito cardíaco e/ou da resistência periférica total.* É importante ter em mente que a pressão arterial média só irá se modificar se houver mudança no produto aritmético do débito cardíaco pela resistência periférica total. Por exemplo, se o débito cardíaco duplica e a resistência periférica total diminui em 50%, a pressão arterial média não será alterada, visto que o produto do débito cardíaco pela resistência periférica total não sofreu nenhuma alteração. Como o débito cardíaco é o volume de sangue bombeado nas artérias por unidade de tempo, é lógico deduzir que ele deve constituir um dos dois determinantes do volume arterial médio e da pressão arterial média. A contribuição da resistência periférica total para a pressão arterial média é menos óbvia, mas pode ser ilustrada com o modelo introduzido previamente na Figura 12.36.

Como mostra a **Figura 12.52**, uma bomba empurra líquido dentro de um recipiente em uma velocidade de 1 ℓ/min. No estado de equilíbrio dinâmico, o líquido também deixa o recipiente através de tubos de saída, em uma velocidade total de 1 ℓ/min. Por conseguinte, a altura da coluna de líquido (ΔP), que é a pressão propulsora para o efluxo, permanece estável. Em seguida, alteramos o estado de equilíbrio dinâmico ao dilatar o tubo de saída 1, aumentando, assim, o seu raio, reduzindo a sua resistência e aumentando o seu fluxo. O efluxo total para o sistema torna-se imediatamente superior a 1 ℓ/min, e maior quantidade de líquido deixa o reservatório em comparação com a quantidade que entra proveniente da bomba. Por conseguinte, o volume e a altura da coluna de líquido começam a diminuir até que seja alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico entre o influxo e o efluxo. Em outras palavras, em qualquer entrada determinada da bomba, a mudança na resistência total do efluxo deve produzir alterações do volume e da altura (pressão) no reservatório.

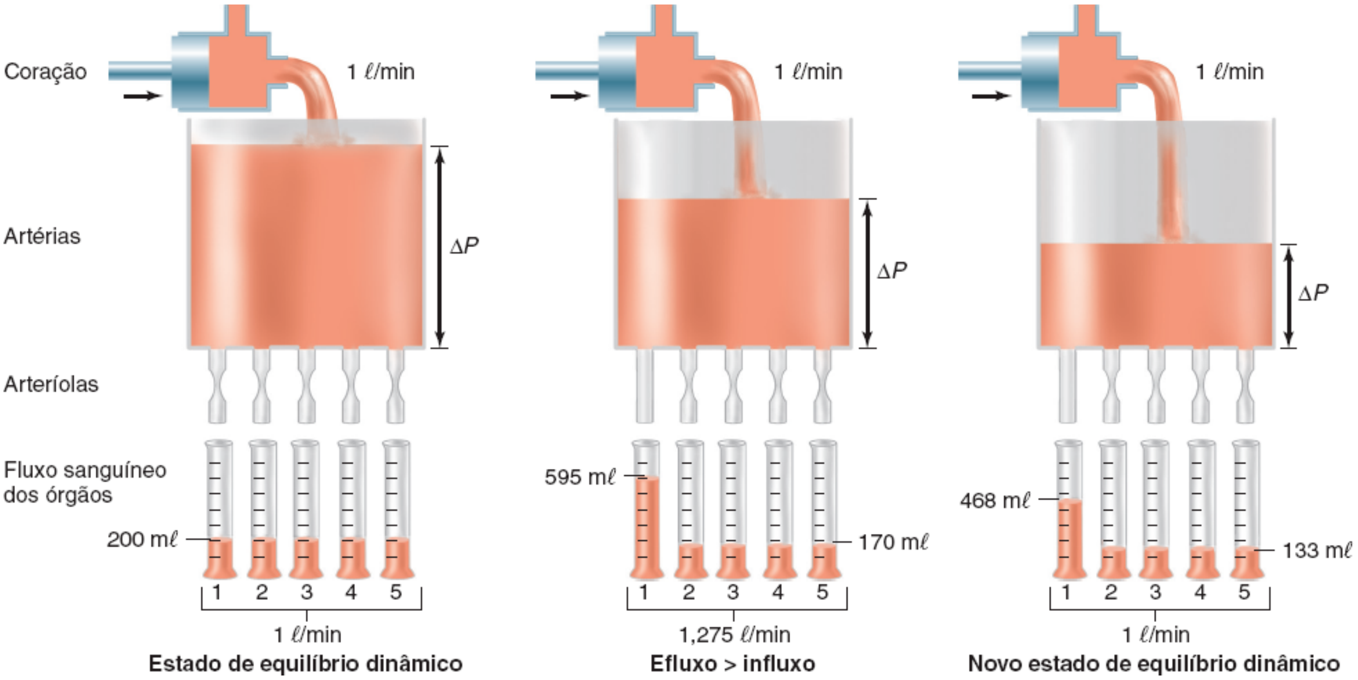


Figura 12.52 Dependência da pressão arterial sobre a resistência arteriolar total. A dilatação de um leito arteriolar afeta a pressão arterial e o fluxo sanguíneo do órgão se não houver ajustes compensatórios. O painel do meio indica um estado transitório antes que se estabeleça o novo estado de equilíbrio dinâmico.

Essa análise pode ser aplicada ao sistema circulatório, comparando-se mais uma vez a bomba com o coração, o reservatório com as artérias e os tubos de saída com vários leitos arteriolares. Conforme descrito anteriormente, as arteríolas constituem os principais locais de resistência no circuito sistêmico. Além disso, mudanças na resistência total são normalmente devidas a alterações na resistência das arteríolas. Por conseguinte, a resistência periférica total é determinada pela resistência arteriolar total.

O exercício é uma analogia fisiológica para a abertura do tubo de saída 1. Durante o exercício, as arteríolas dos músculos esqueléticos dilatam-se, com consequente diminuição da resistência. Se o débito cardíaco e os diâmetros arteriolares de todos os outros leitos vasculares permanecessem inalterados, o aumento do efluxo através das arteríolas nos músculos esqueléticos causaria uma diminuição da pressão arterial sistêmica.

Precisamos ressaltar que é a resistência arteriolar *total* que influencia a pressão arterial sistêmica. A distribuição das resistências entre órgãos é irrelevante nesse aspecto. A **Figura 12.53** ilustra esse ponto. À direita, o tubo de saída 1 foi aberto, como no exemplo anterior, enquanto os tubos 2 a 4 foram simultaneamente submetidos a constrição. O aumento de resistência nos tubos 2 a 4 compensa a diminuição de resistência no tubo 1. Por conseguinte, a resistência total permanece inalterada, e a pressão do reservatório não é modificada. O efluxo total continua sendo de 1 ℓ/min, embora a distribuição do fluxo seja tal que o fluxo através do tubo 1 aumenta, o fluxo através dos tubos 2 a 4 diminui, enquanto o fluxo pelo tubo 5 permanece inalterado. Isso é análogo à alteração da resistência vascular sistêmica que ocorre durante o exercício. Quando as arteríolas do músculo esquelético (tubo 1) se dilatam, a resistência total da circulação sistêmica ainda pode ser mantida se houver constrição das arteríolas em outros órgãos, como os rins, o estômago e o intestino (tubos 2 a 4). Por outro lado, as arteríolas cerebrais (tubo 5) permanecem inalteradas, assegurando um suprimento sanguíneo cerebral constante.

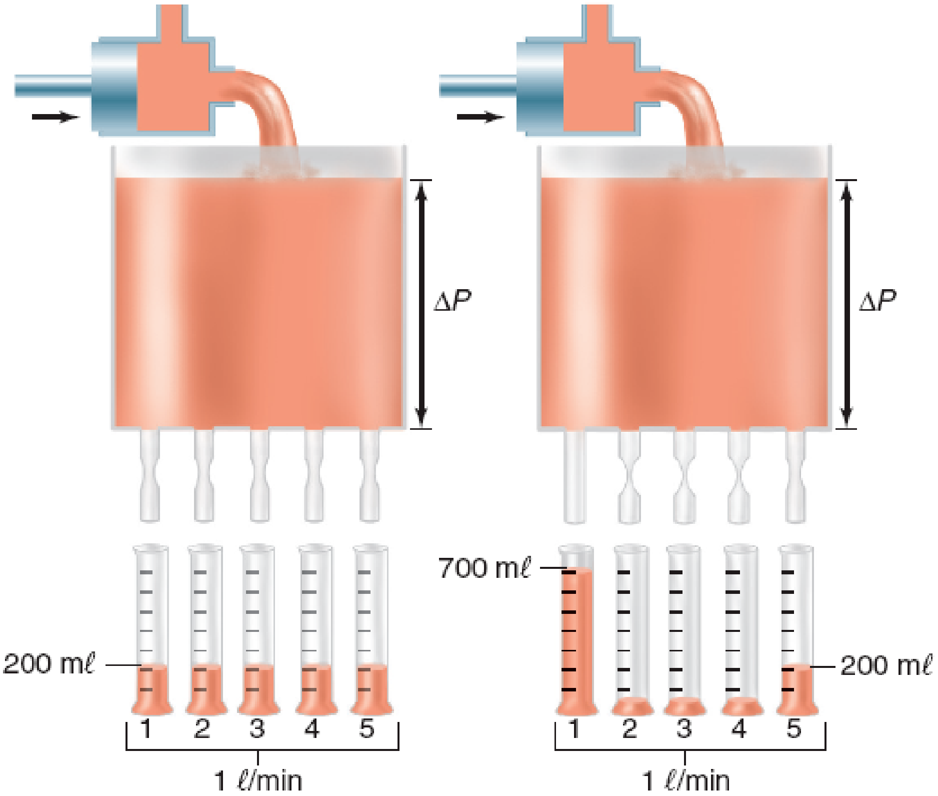


Figura 12.53 Compensação para a dilatação em um leito pela constrição em outros. Quando o tubo de saída 1 é aberto, os tubos de saída 2 a 4 são simultaneamente estreitados, de modo que a resistência total ao efluxo, a velocidade total de escoamento e a pressão do reservatório permanecem constantes.

Esse tipo de equilíbrio entre resistências pode manter a resistência total apenas dentro de determinados limites. Obviamente, se a abertura do tubo 1 foi muito grande, até mesmo o fechamento completo dos outros tubos pode potencialmente não impedir uma redução da resistência total ao efluxo. Nessa situação, o débito cardíaco precisa ser aumentado para manter a pressão nas artérias. Veremos que este é efetivamente o caso durante o exercício.

Até o momento, explicamos de maneira intuitiva por que o débito cardíaco (*DC*) e a resistência periférica total (*RPT*) constituem as duas variáveis que determinam a pressão arterial sistêmica média. Entretanto, essa abordagem intuitiva não explica especificamente por que a *PAM* é o produto aritmético do *DC* pela *RPT*. Essa relação pode ser deduzida formalmente da equação básica que relaciona o fluxo, a pressão e a resistência:

$$F = \Delta P/R$$

Com um rearranjo algébrico dos termos, temos:

$$\Delta P = F \times R$$

Como o sistema vascular sistêmico é uma série contínua de tubos, essa equação vale para todo o sistema – isto é, desde as artérias até o átrio direito. Por conseguinte, o termo ΔP é a pressão arterial sistêmica média (*PAM*) menos a pressão no átrio direito, F é o débito cardíaco (*DC*) e R é a resistência periférica total (*RPT*):

$$PAM - \text{Pressão atrial direita} = DC \times RPT$$

Como a pressão no átrio direito aproxima-se do valor zero, podemos anular esse termo, de modo que ficamos com a equação apresentada anteriormente:

$$PAM = DC \times RPT$$

Esta é a equação fundamental da fisiologia cardiovascular. Uma equação análoga também pode ser aplicada à circulação pulmonar.

$$\text{Pressão arterial pulmonar média} = (\text{DC}) \times \text{Resistência vascular pulmonar total}$$

Essas equações fornecem uma maneira de integrar as informações apresentadas neste capítulo. Por exemplo, podemos agora explicar por que a pressão arterial pulmonar média é muito mais baixa do que a pressão arterial sistêmica média (**Quadro 12.8**). O fluxo sanguíneo (*i. e.*, o débito cardíaco) através das artérias pulmonares e sistêmicas é o mesmo. Por conseguinte, as pressões podem diferir apenas se houver uma diferença nas resistências. Podemos deduzir que os vasos pulmonares oferecem muito menos resistência ao fluxo do que os vasos sistêmicos. Em outras palavras, a resistência vascular pulmonar total é menor do que a resistência periférica total.

A **Figura 12.54** apresenta o esquema global dos fatores que determinam a pressão arterial sistêmica média. Nenhuma dessas informações é nova – todas elas já foram apresentadas em figuras anteriores. Uma alteração em apenas uma única variável irá produzir mudança da pressão arterial sistêmica média ao alterar o débito cardíaco ou a resistência periférica total. Por exemplo, a **Figura 12.55** ilustra como o sangramento que resulta em perda significativa de sangue (***hemorragia***) leva a uma redução da pressão arterial média. Por outro lado, qualquer desvio da pressão arterial média, como a que ocorre durante a hemorragia, irá desencadear reflexos homeostáticos, de modo que o débito cardíaco e/ou a resistência periférica total irão mudar no sentido necessário para reduzir ao máximo a alteração inicial da pressão arterial.

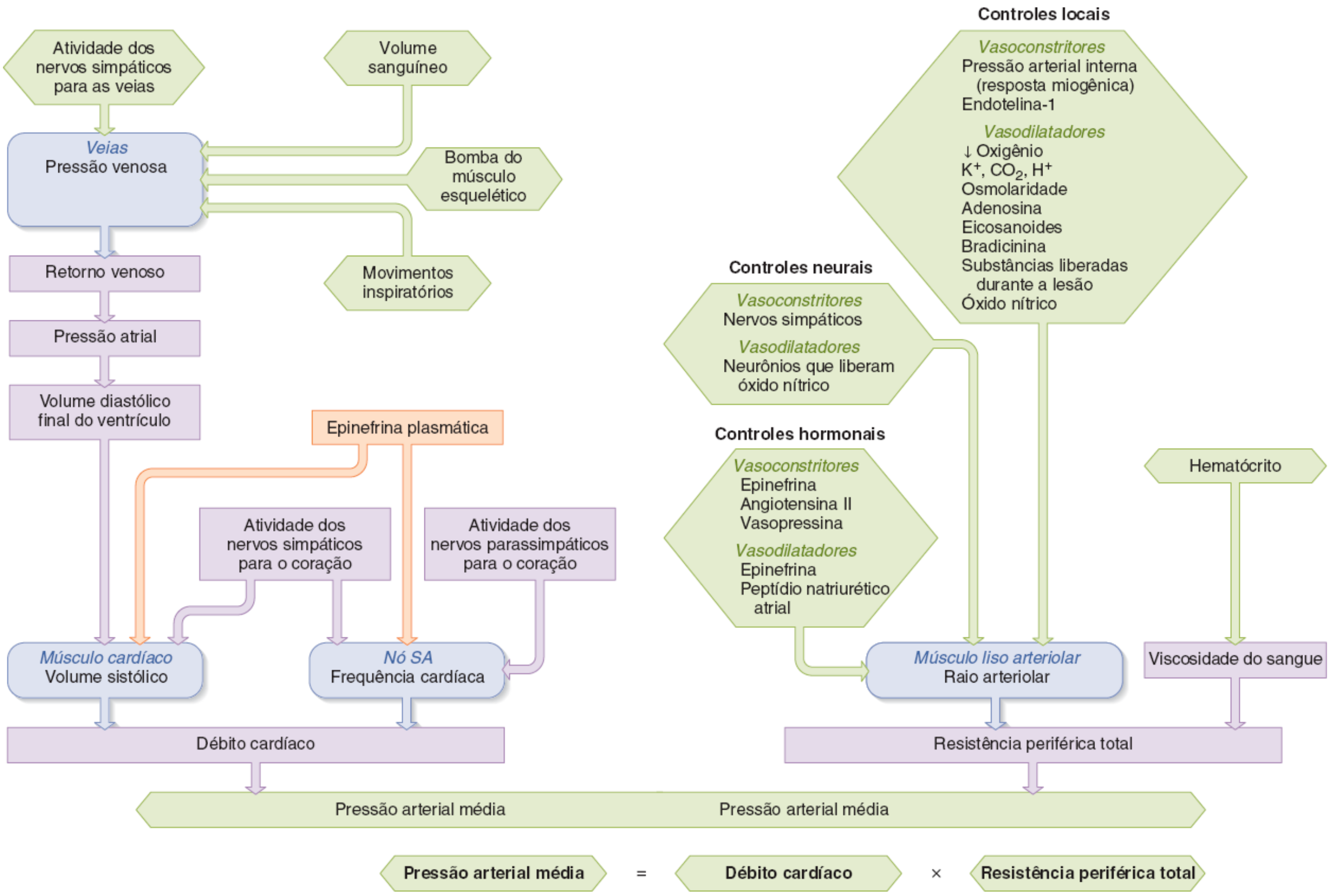


Figura 12.54 Resumo dos fatores que determinam a pressão arterial sistêmica, uma combinação das Figuras 12.30, 12.39 e 12.49, com a adição do efeito do hematócrito sobre a resistência.

Quadro 12.8 Comparação da hemodinâmica nos circuitos sistêmico e pulmonar.

	Circulação sistêmica	Circulação pulmonar
Débito cardíaco (ℓ/min)	5	5
Pressão sistólica (mmHg)	120	25
Pressão diastólica (mmHg)	80	10
Pressão arterial média (mmHg)	93	15

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Calcule a magnitude da diferença na resistência total entre os circuitos sistêmico e pulmonar.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A curto prazo – em questão de segundos a horas –, esses ajustes homeostáticos da pressão arterial média são realizados por reflexos denominados *reflexos barorreceptores*. Os efetores consistem principalmente em alterações na atividade dos neurônios autônomos que suprem o coração e os vasos sanguíneos, bem como em alterações na secreção dos hormônios que influenciam essas estruturas (epinefrina, angiotensina II e vasopressina). Durante períodos mais prolongados, os reflexos barorreceptores tornam-se menos importantes, e os fatores que controlam o volume sanguíneo desempenham um papel dominante na determinação da pressão arterial. As próximas duas seções irão descrever esses fenômenos.

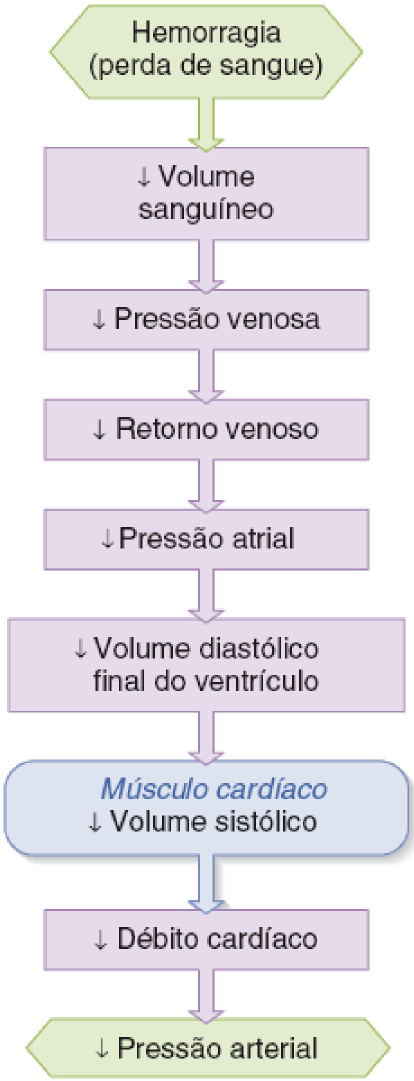


Figura 12.55 Sequência de eventos pelos quais a diminuição do volume sanguíneo leva à redução da pressão arterial média.

12.13 Reflexos barorreceptores

Barorreceptores arteriais

Os reflexos que regulam de modo homeostático a pressão arterial originam-se principalmente com os receptores arteriais que respondem a mudanças de pressão. Dois desses receptores são encontrados onde as artérias carótidas comuns direita e esquerda dividem-se em duas artérias de menor calibre que suprem a cabeça com sangue (**Figura 12.56**). Nessa divisão, a parede da artéria é mais fina do que o habitual e contém um grande número de prolongamentos neuronais sensitivos ramificados. Essa porção da artéria é denominada seio carotídeo (o termo *seio* denota um recesso, espaço ou canal dilatado), e os neurônios sensitivos são altamente sensíveis ao estiramento ou à distorção. O grau de estiramento da parede está diretamente relacionado com a pressão dentro da artéria. Por conseguinte, os seios carotídeos atuam como sensores de pressão ou **barorreceptores.** Uma área funcionalmente semelhante aos seios carotídeos é encontrada no arco da aorta e denominada **barorreceptor do arco aórtico.** Os

dois seios carotídeos e o barorreceptor do arco aórtico constituem os **barorreceptores arteriais.** Neurônios aferentes partem deles até o tronco encefálico, fornecendo impulsos aos neurônios dos centros de controle cardiovascular localizados aí.

Potenciais de ação registrados em neurônios aferentes isolados do seio carotídeo demonstram o padrão de resposta dos barorreceptores (**Figura 12.57A**). Nesse experimento, a pressão no seio carotídeo é artificialmente controlada, de modo que a pressão permaneça estável e não pulsátil (*i. e.*, sem variar como o habitual entre a pressão sistólica e diastólica). Em determinada pressão no estado de equilíbrio dinâmico, por exemplo, de 100 mmHg, há uma certa frequência de descarga pelo neurônio. Essa frequência pode ser aumentada pela elevação da pressão arterial ou pode ser diminuída por uma redução da pressão. Por conseguinte, a frequência de descarga do seio carotídeo é diretamente proporcional à pressão arterial média.

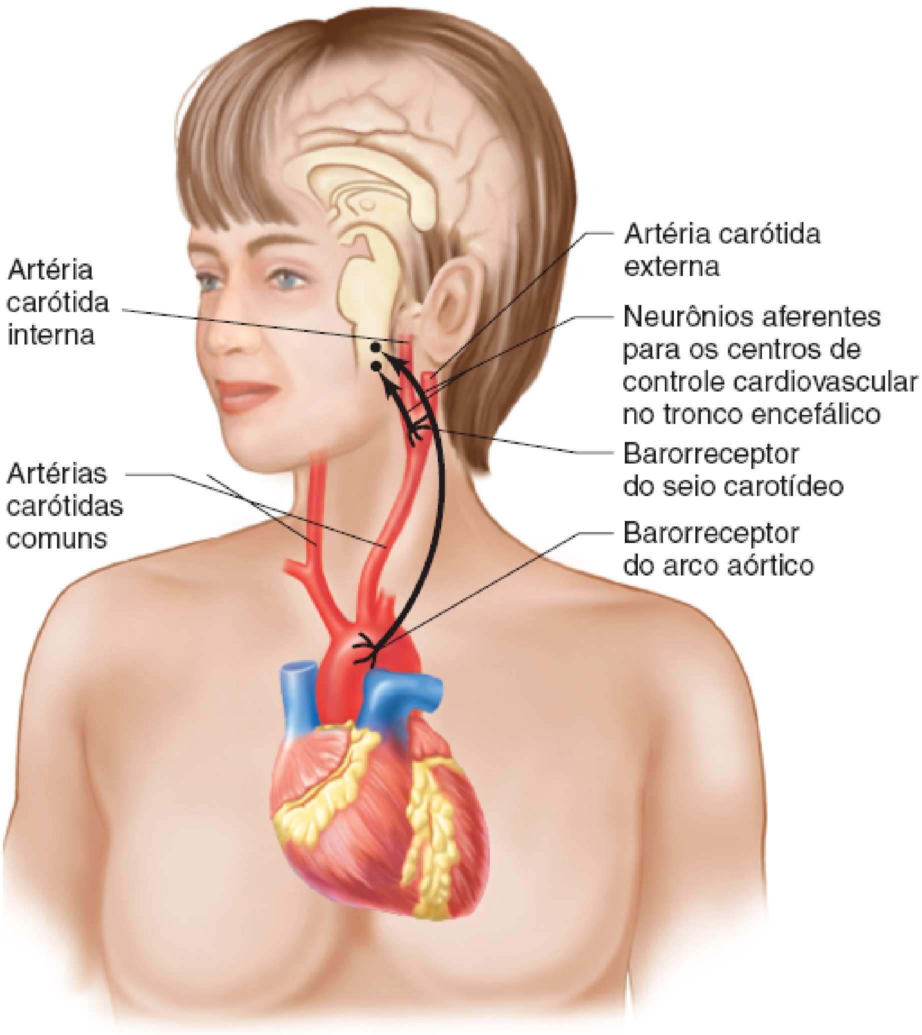


Figura 12.56 Localização dos barorreceptores arteriais.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Quando você fica de pé pela primeira vez após levantar-se da cama, como a pressão detectada pelos barorreceptores carotídeos modifica-se?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Se o experimento for repetido utilizando as mesmas pressões médias do que antes, porém deixando as pulsações de pressão (**Figura 12.57B**), constata-se que em qualquer pressão média determinada, quanto maior a pressão de pulso, mais rápida a frequência de disparo pelo seio carotídeo. Essa responsividade à pressão de pulso contribui com um elemento adicional de informação para a regulação da pressão arterial, visto que pequenas mudanças em determinados fatores, como o volume sanguíneo, podem causar alterações na pressão de pulso arterial, com pouca ou nenhuma alteração da pressão arterial média.

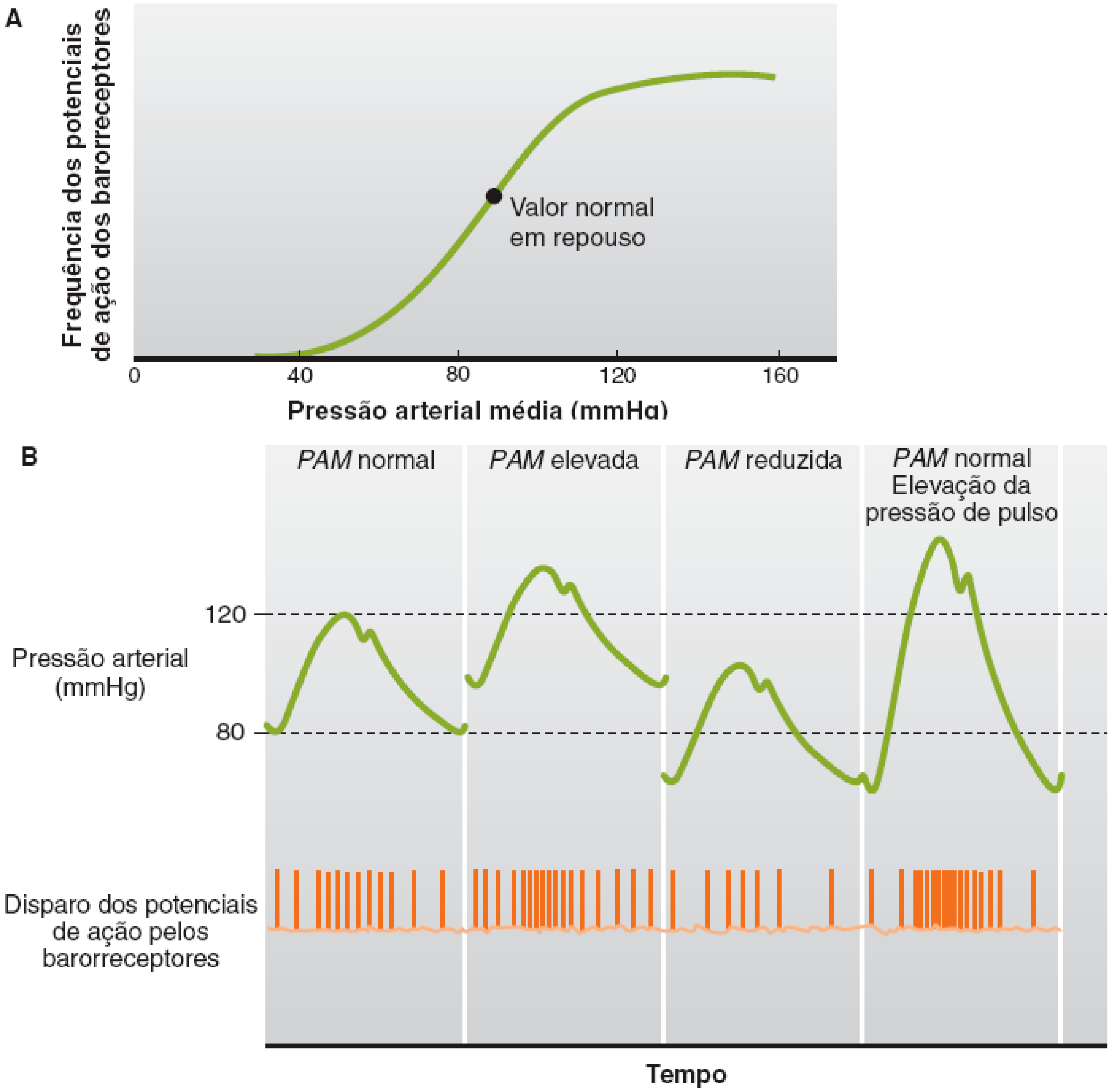


Figura 12.57 Alterações na frequência de disparo dos barorreceptores com mudanças da pressão arterial. **A.** Efeito da mudança da pressão arterial média (*PAM*) sobre o disparo dos potenciais de ação por neurônios aferentes do seio carotídeo. Esse experimento é realizado por meio do bombeamento de sangue de maneira não pulsátil através de um seio carotídeo isolado, de modo a ser capaz de estabelecer a pressão no interior dele em qualquer valor desejado. **B.** A frequência de disparo dos potenciais de ação dos barorreceptores flutua com a pressão. O aumento na pressão de pulso aumenta a frequência global dos potenciais de ação, mesmo com *PAM* normal.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Observe na parte (A) que o valor normal em repouso nessa curva de pressão-frequência encontra-se na parte central mais inclinada da curva. Qual é o significado fisiológico disso?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Centro cardiovascular bulbar

O centro integrador primário dos reflexos barorreceptores consiste em uma rede difusa de neurônios altamente interconectados, denominados **centro cardiovascular bulbar,** localizado no bulbo. Nesse centro, os neurônios recebem impulsos provenientes dos vários barorreceptores. Esses impulsos determinam a frequência dos potenciais de ação que partem do centro cardiovascular ao longo das vias neurais que terminam nos corpos celulares e dendritos dos neurônios do vago (parassimpático) para o coração e dos neurônios simpáticos para o coração, as arteríolas e as veias. Quando os barorreceptores arteriais aumentam a sua frequência de descarga, o resultado consiste em diminuição da atividade neuronal simpática e aumento da atividade neuronal parassimpática (**Figura 12.58**). O padrão oposto é produzido por uma diminuição na frequência de disparo dos barorreceptores.

A produção de angiotensina II e a secreção de vasopressina também são alteradas pela atividade dos barorreceptores e ajudam a restaurar a pressão arterial. A diminuição da pressão arterial desencadeia um aumento nas concentrações plasmáticas de ambos os hormônios, o que eleva a pressão arterial por meio de constrição das arteríolas.

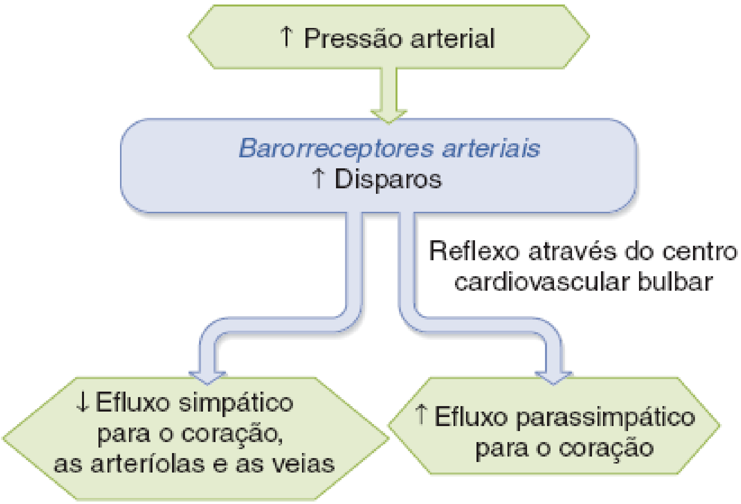


Figura 12.58 Componentes neurais do reflexo dos barorreceptores arteriais. Se a alteração inicial fosse uma redução da pressão arterial, todas as setas nos boxes seriam invertidas.

Funcionamento do reflexo dos barorreceptores arteriais

Nossa descrição do reflexo dos barorreceptores arteriais está completa. Se a pressão arterial diminuir, conforme observado durante uma hemorragia **(Figura 12.59)**, a frequência de descarga dos barorreceptores arteriais também diminui. Menos potenciais de ação propagam-se pelos nervos aferentes até o centro cardiovascular bulbar, e isso induz (1) um aumento da frequência cardíaca, devido a atividade simpática aumentada e diminuição da atividade parassimpática para o coração, (2) aumento da contratilidade ventricular, devido ao aumento da atividade simpática para o miocárdio ventricular, (3) constrição arteriolar, devido ao aumento da atividade simpática para as arteríolas (e elevação das concentrações plasmáticas de angiotensina II e vasopressina) e (4) aumento da constrição venosa, devido à atividade simpática aumentada para as veias. O resultado final consiste em aumento do débito cardíaco (aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico), aumento da resistência periférica total (constrição arteriolar) e normalização da pressão arterial. Por outro lado, uma elevação da pressão arterial por qualquer razão provoca aumento no disparo dos barorreceptores arteriais, o que induz, de modo reflexo, uma redução compensatória no débito cardíaco e na resistência periférica total.

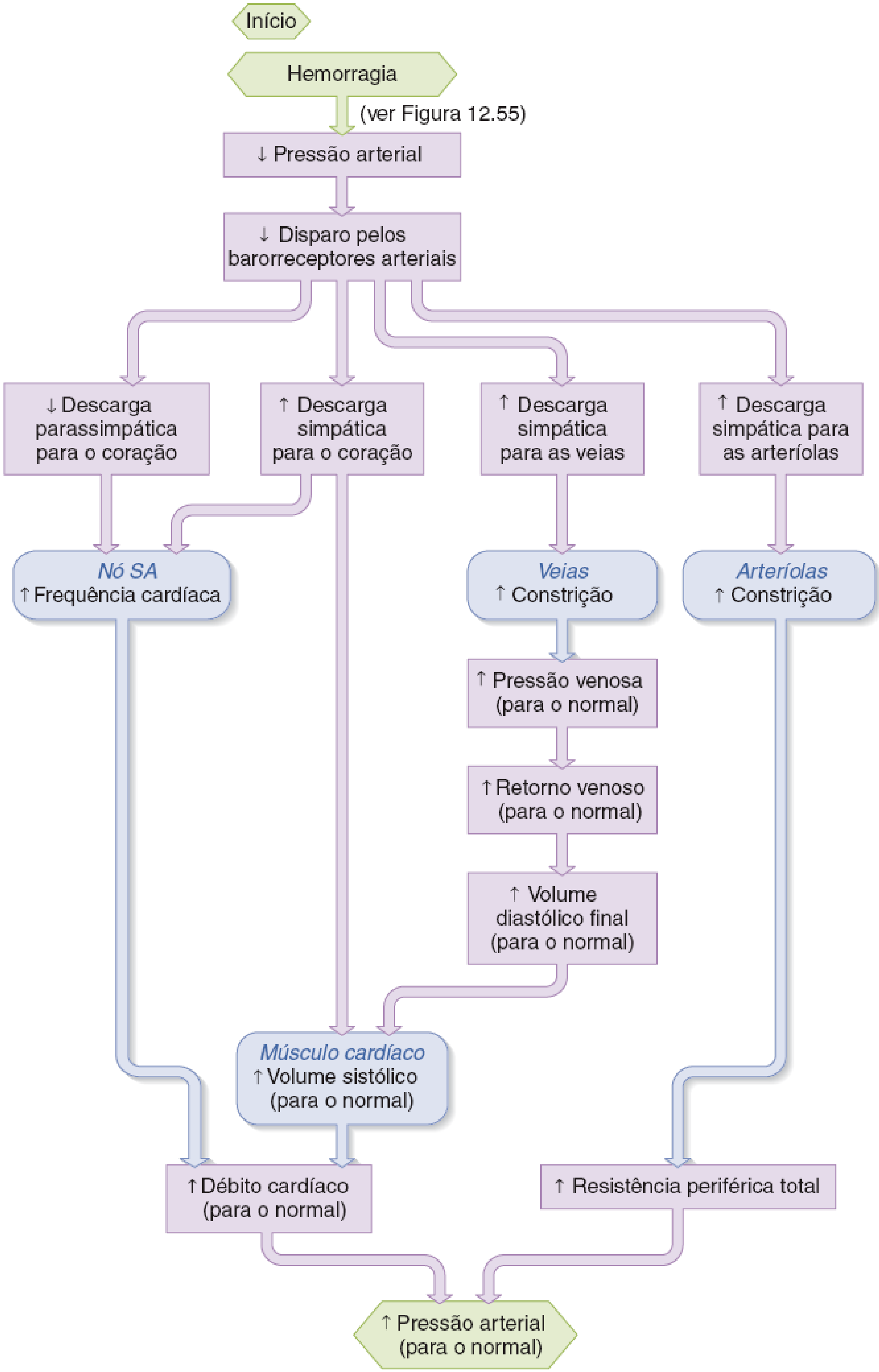


Figura 12.59 Compensação reflexa dos barorreceptores arteriais para a hemorragia. Os mecanismos compensatórios não restauram por completo a pressão arterial para seus valores normais. Os aumentos designados como "para o normal" estão relacionados com valores pré-hemorragia; por exemplo, o volume sistólico é aumentado de modo reflexo "para o normal" em relação ao ponto baixo causado pela hemorragia (*i. e.*, antes da ocorrência do reflexo), porém ele não alcança o nível existente antes da hemorragia. Para simplificar, a figura não mostra o fato de que os níveis plasmáticos de angiotensina II e de vasopressina também são aumentados de modo reflexo e ajudam a produzir constrição das arteríolas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Em certas ocasiões, durante o parto, uma mulher pode sofrer hemorragia com risco à vida. Explique como os mecanismos apresentados nesta figura exemplificam o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1 segundo o qual a hemostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Uma vez ressaltada a importância do reflexo dos receptores arteriais, precisamos acrescentar uma qualificação igualmente importante. O reflexo barorreceptor funciona principalmente como regulador a curto prazo da pressão arterial. É ativado de modo instantâneo por qualquer mudança da pressão arterial e atua para restaurá-la rapidamente a seus valores normais. Todavia, se a pressão arterial permanecer acima de seu ponto de ajuste normal por mais de alguns dias, os barorreceptores arteriais adaptam-se a essa nova pressão e diminuem a sua frequência de disparo dos potenciais de ação em qualquer pressão determinada. Por conseguinte, em pacientes com elevação crônica da pressão arterial, os barorreceptores arteriais continuam a se opor de minuto a minuto às mudanças da pressão arterial, porém em um ponto de ajuste mais alto.

Outros barorreceptores

As grandes veias sistêmicas, os vasos pulmonares e as paredes do coração também contêm barorreceptores, cuja maioria funciona de modo análogo aos barorreceptores arteriais. Para manter os centros de controle cardiovascular cerebrais constantemente informados sobre alterações nas pressões venosa sistêmica, pulmonar, atrial e ventricular, esses outros barorreceptores proporcionam um grau adicional de sensibilidade reguladora. Em essência, contribuem com um componente de controle da pressão arterial por anteroalimentação. Por exemplo, uma diminuição discreta da pressão ventricular aumenta de modo reflexo a atividade do sistema nervoso simpático, mesmo antes que a alteração diminua o débito cardíaco e a pressão arterial o suficiente para ser detectada pelos barorreceptores arteriais.

12.14 Volume sanguíneo e regulação a longo prazo da pressão arterial

O fato de que os barorreceptores arteriais (bem como de outros barorreceptores) se adaptam a alterações prolongadas da pressão significa que os reflexos barorreceptores não são capazes de regular a pressão arterial a longo prazo. O principal mecanismo para a regulação a longo prazo ocorre por meio do volume sanguíneo. Conforme descrito anteriormente, o volume sanguíneo constitui um importante determinante da pressão arterial, visto que ele influencia a pressão venosa, o retorno venoso, o volume diastólico final, o volume sistólico e o débito cardíaco. Por conseguinte, o aumento do volume sanguíneo provoca elevação da pressão arterial. Entretanto, existe também uma cadeia causal oposta – uma elevação da pressão arterial diminui o volume sanguíneo (mais especificamente, o componente plasmático do volume sanguíneo), aumentando a excreção renal de sal e de água, conforme descrito no Capítulo 14.

A **Figura 12.60** ilustra como essas duas cadeias causais constituem alças de retroalimentação negativa, que determinam tanto o volume sanguíneo quanto a pressão arterial. Uma elevação da pressão arterial, por qualquer motivo, provoca redução do volume sanguíneo, o que tende a trazer a pressão arterial de volta a seu valor. Um aumento do volume sanguíneo, por qualquer motivo, eleva a pressão arterial, o que tende a trazer o volume sanguíneo de volta a seu valor. O aspecto importante é o seguinte: como a pressão arterial influencia o volume sanguíneo, mas também este influencia a pressão arterial, a pressão arterial pode-se estabilizar, a longo prazo, apenas em um valor no qual o volume sanguíneo também esteja estável. Por conseguinte, as alterações do volume sanguíneo no estado de equilíbrio dinâmico constituem o único determinante mais importante a longo prazo da pressão arterial. A cooperação dos sistemas urinário e circulatório na manutenção do volume sanguíneo e da pressão arterial fornece um excelente exemplo de como as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras – um dos princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1.

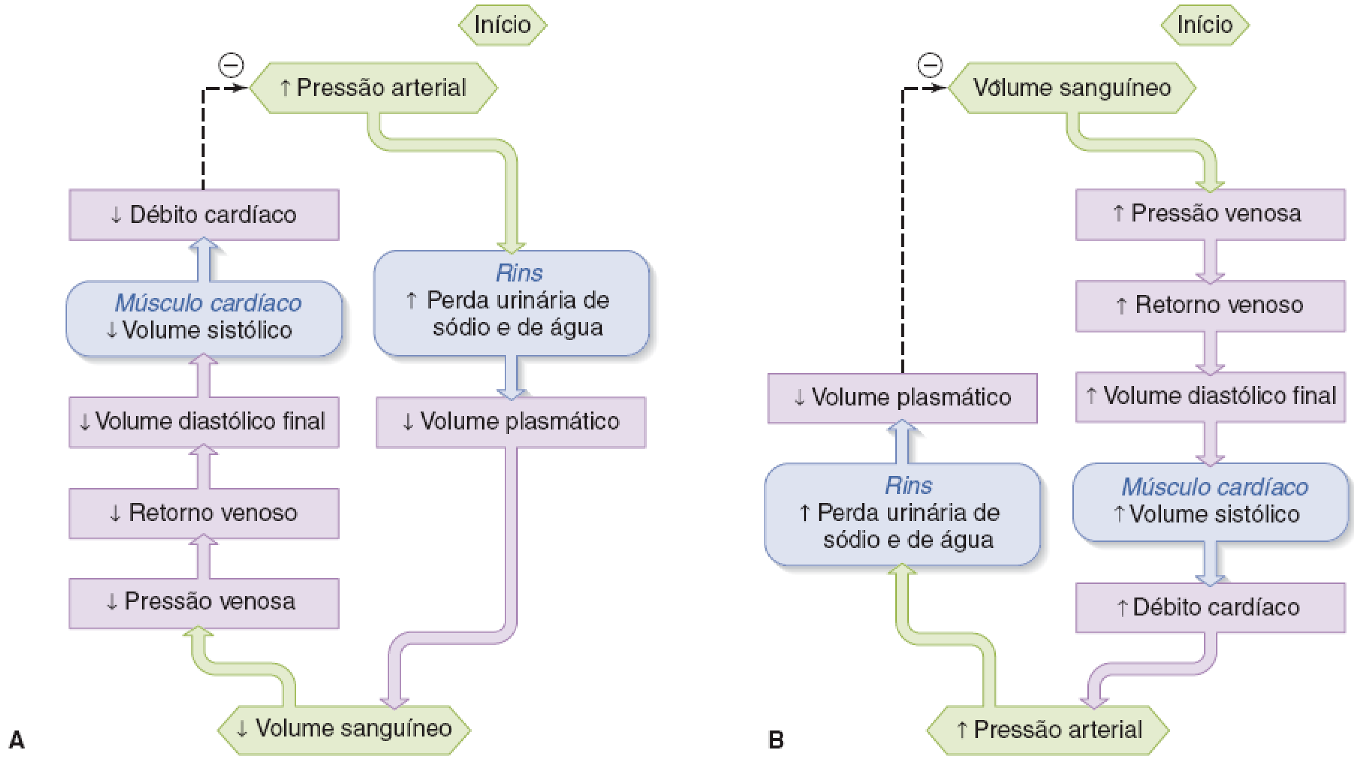


Figura 12.60 Relações causais entre a pressão arterial e o volume sanguíneo. **A.** Uma elevação da pressão arterial em consequência, por exemplo, de aumento do débito cardíaco induz redução do volume sanguíneo ao promover a excreção de líquidos pelos rins. Isso tende a restaurar a pressão arterial para o seu valor original. **B.** Um aumento do volume sanguíneo devido, por exemplo, à ingestão aumentada de líquidos induz elevação da pressão arterial, o que tende a restaurar o volume sanguíneo para o seu valor original, promovendo a excreção de líquido pelos rins. Em virtude dessas relações, o volume sanguíneo constitui um importante determinante da pressão arterial.

12.15 Outros reflexos e respostas cardiovasculares

Os estímulos que atuam sobre outros receptores, além dos barorreceptores, podem iniciar reflexos que causam alterações da pressão arterial. Por exemplo, todos os seguintes estímulos provocam elevação da pressão arterial: diminuição da concentração de oxigênio arterial, aumento da concentração de dióxido de carbono arterial, diminuição do fluxo sanguíneo para o encéfalo e dor que se origina na pele. Por outro lado, a dor que tem a sua origem nas vísceras ou nas articulações pode causar *redução* da pressão arterial.

Muitos estados fisiológicos, como a ingestão de alimentos e a atividade sexual, também estão associados a mudanças da pressão arterial. Por exemplo, a participação em uma reunião de negócios estressante pode elevar a pressão arterial média em até 20 mmHg, a caminhada a aumenta em 10 mmHg e o sono a diminui em 10 mmHg. O humor também possui um efeito significativo sobre a pressão arterial, que tende a ser mais baixa quando as pessoas relatam que estão felizes do que quando estão com raiva ou ansiedade.

Essas alterações são desencadeadas por impulsos provenientes de receptores ou de centros cerebrais superiores para o centro cardiovascular bulbar ou, em alguns casos, para vias distintas desses centros. Por exemplo, as fibras de determinados neurônios cujos corpos celulares estão localizados no córtex cerebral e no hipotálamo fazem sinapse diretamente com os neurônios simpáticos na medula espinal, desviando-se do centro bulbar.

O fenômeno de Cushing (que não deve ser confundido com a síndrome e a doença de Cushing, que são distúrbios endócrinos discutidos no Capítulo 11) é uma importante situação clínica envolvendo reflexos que regulam a pressão arterial. O ***fenômeno de Cushing*** é uma situação em que a pressão intracraniana elevada provoca um acentuado aumento da pressão arterial média. Diversas circunstâncias diferentes podem causar elevação da pressão no encéfalo, incluindo a presença de tumor canceroso de crescimento rápido ou traumatismo cranioencefálico, que desencadeia hemorragia interna ou edema. O que diferencia essas situações de problemas semelhantes em outras partes do corpo é o fato de que o crânio, por ser uma estrutura óssea fechada, não possibilita a formação de inchaço físico para o exterior, de modo que a pressão é dirigida internamente. Essa pressão interna exerce uma força colapsante sobre a vascularização intracraniana, e a redução do raio aumenta acentuadamente a resistência ao fluxo sanguíneo (lembre-se de que a resistência aumenta na quarta potência de uma diminuição do raio). O fluxo sanguíneo é reduzido abaixo do nível necessário para atender às necessidades metabólicas, a concentração cerebral de oxigênio diminui, e ocorre aumento do dióxido de carbono e de outros produtos de degradação metabólica. Os metabólitos acumulados no líquido intersticial cerebral estimulam poderosamente os neurônios simpáticos que controlam as arteríolas sistêmicas, resultando em acentuada elevação da *RPT* e, consequentemente, aumento pronunciado da pressão arterial média ($PAM = DC \times RPT$). Em princípio, essa pressão sistêmica elevada é adaptativa, visto que pode sobrepujar as pressões colapsantes e forçar o fluxo de sangue mais uma vez através do encéfalo. Entretanto, se o problema original consistiu em hemorragia intracraniana, a restauração

do fluxo sanguíneo para o encéfalo pode apenas causar ainda mais sangramento e exacerbar o problema. Para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral em uma pressão arterial média normal, é preciso retirar o tumor cerebral ou o líquido intracraniano acumulado.

SEÇÃO D | RESUMO

I. A pressão arterial média, a principal variável regulada no sistema cardiovascular, é igual ao produto do débito cardíaco pela resistência periférica total.
II. Os fatores que determinam o débito cardíaco e a resistência periférica total estão resumidos na Figura 12.54.

Reflexos barorreceptores

I. Os principais barorreceptores são os barorreceptores arteriais, incluindo os dois seios carotídeos e o arco aórtico. Outros barorreceptores estão localizados nas veias sistêmicas, nos vasos pulmonares e nas paredes do coração.
II. As frequências de disparo dos barorreceptores arteriais são proporcionais à pressão arterial média e à pressão de pulso.
III. Um aumento no disparo dos barorreceptores arteriais, devido à elevação da pressão, provoca, por meio do centro cardiovascular bulbar, aumento do efluxo parassimpático para o coração e diminuição do efluxo simpático para o coração, as arteríolas e as veias. O resultado consiste em diminuição do débito cardíaco, da resistência periférica total e da pressão arterial média. Observa-se o oposto quando a alteração inicial consiste em redução da pressão arterial.

Volume sanguíneo e regulação a longo prazo da pressão arterial

I. Os reflexos dos barorreceptores são reguladores a curto prazo da pressão arterial, mas que se adaptam a uma alteração sustentada da pressão.
II. O regulador a longo prazo mais importante da pressão arterial é o volume sanguíneo.

Outros reflexos e respostas cardiovasculares

I. A pressão arterial pode ser influenciada por muitos fatores além dos barorreceptores, incluindo as concentrações dos gases arteriais, a dor, as emoções e a atividade sexual.
II. O fenômeno de Cushing é uma condição clínica em que a elevação da pressão intracraniana leva à redução do fluxo sanguíneo cerebral e à elevação acentuada da pressão arterial.

SEÇÃO D | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Escreva a equação que relaciona a pressão arterial média com o débito cardíaco e a resistência periférica total.
2. Qual é a variável responsável pelo fato de a pressão arterial pulmonar média ser mais baixa do que a pressão arterial sistêmica média?
3. Desenhe um fluxograma ilustrando os fatores que determinam a pressão arterial média.
4. Identifique os receptores, as vias aferentes, o centro integrador, as vias eferentes e os efetores no reflexo dos barorreceptores arteriais.
5. Quando os barorreceptores arteriais diminuem ou aumentam a sua frequência de disparo, que alterações ocorrem no efluxo autônomo e na função cardiovascular?
6. Descreva o papel do volume sanguíneo na regulação a longo prazo da pressão arterial.
7. Descreva a resposta cardiovascular ao traumatismo cranioencefálico que provoca edema cerebral.

SEÇÃO D | TERMOS-CHAVE

Resistência periférica total (*RPT*)

12.13 Reflexos barorreceptores

Barorreceptor do arco aórtico
Barorreceptores
Barorreceptores arteriais
Centro cardiovascular bulbar

SEÇÃO D | TERMOS CLÍNICOS

Hemorragia

12.15 Outros reflexos e respostas cardiovasculares

Seção E ■ Padrões Cardiovasculares na Saúde e na Doença

12.16 Hemorragia e outras causas de hipotensão

O termo ***hipotensão*** refere-se a uma pressão arterial baixa, independentemente de sua etiologia. Uma causa de hipotensão consiste na perda significativa do volume sanguíneo, como a que ocorre, por exemplo, durante uma hemorragia, que provoca hipotensão por meio da sequência de eventos mostrados anteriormente na Figura 12.55. A consequência mais grave da hipotensão consiste em redução do fluxo sanguíneo para o encéfalo e para o músculo cardíaco. A resposta imediata que se contrapõe à hemorragia é o reflexo dos barorreceptores arteriais, conforme resumido na Figura 12.59.

A **Figura 12.61**, que mostra as alterações que ocorrem em cinco variáveis com o passar do tempo, quando o volume sanguíneo diminui, contribui com maior grau de esclarecimento para a Figura 12.59. Os valores dos fatores que se modificaram em consequência direta da hemorragia – volume sistólico, débito cardíaco e pressão arterial média – são restaurados pelos reflexos dos barorreceptores para os valores normais, embora nem sempre os alcancem. Por outro lado, os valores que não são alterados diretamente pela hemorragia, porém apenas pela resposta reflexa à hemorragia – frequência cardíaca e resistência periférica total – aumentam acima dos valores de pré-hemorragia. O aumento da resistência periférica resulta de aumentos do efluxo simpático para as arteríolas em muitos leitos vasculares (mas não naqueles do coração e do encéfalo). Por conseguinte, o fluxo sanguíneo cutâneo pode diminuir de modo considerável, em virtude da vasoconstrição arteriolar; esta é a razão pela qual a pele pode tornar-se pálida e fria após a ocorrência de hemorragia significativa. O fluxo sanguíneo renal e o intestinal também diminuem, visto que as funções habituais desses órgãos não são imediatamente essenciais à vida.

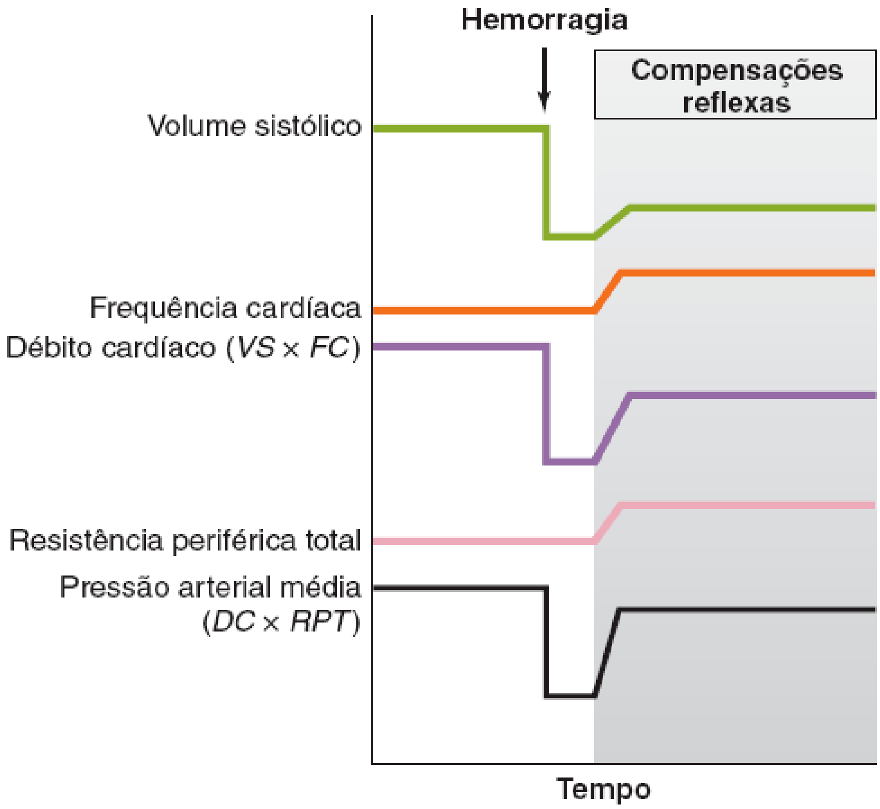


Figura 12.61 Tempo decorrido para os efeitos cardiovasculares da hemorragia. Observe que a redução da pressão arterial que ocorre imediatamente após a hemorragia é secundária a uma redução do volume sistólico e, portanto, do débito cardíaco. Esta figura enfatiza as proporções relativas das setas de "aumento" e "diminuição" da Figura 12.59. Todas as variáveis mostradas estão aumentadas em relação ao estado observado imediatamente após a hemorragia, mas nem todas estão mais elevadas do que antes da hemorragia.

Um segundo tipo importante de mecanismo compensatório (que não é mostrado na Figura 12.59) envolve o movimento de líquido intersticial para dentro dos capilares. Isso ocorre devido ao fato de que tanto a redução da pressão arterial quanto o aumento da constrição arteriolar diminuem a pressão hidrostática capilar, favorecendo, portanto, a absorção de líquido intersticial **(Figura 12.62)**. Por conseguinte, os eventos iniciais – perda de sangue e diminuição do volume sanguíneo – são, em parte, compensados pelo movimento de líquido intersticial para dentro do sistema vascular. Esse mecanismo, designado como *autotransfusão,* pode restaurar o volume sanguíneo para níveis praticamente normais dentro de 12 a 24 h após a ocorrência de hemorragia moderada (**Quadro 12.9**). Nesse momento, toda a restauração do volume sanguíneo resulta da expansão do volume plasmático; em consequência, ocorre diminuição efetiva do hematócrito.

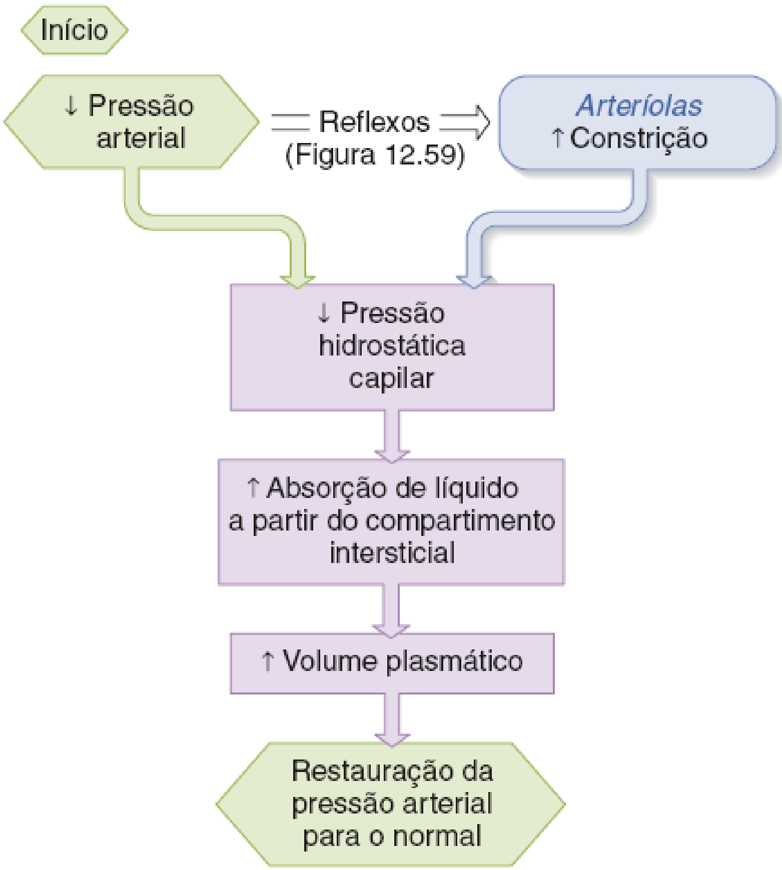


Figura 12.62 O mecanismo de autotransfusão compensa a perda de sangue, causando o movimento de líquido intersticial para dentro dos capilares.

Quadro 12.9	Deslocamentos de líquidos após a hemorragia.		
	Normal	**Imediatamente após a hemorragia**	**18 h após a hemorragia**
Volume total de sangue (mℓ)	5.000	4.000	4.900
Volume eritrocitário (mℓ)	2.300	1.840	1.840
Volume plasmático (mℓ)	2.700	2.160	3.060

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Calcule o hematócrito antes e 18 h depois da hemorragia e explique as mudanças que são observadas.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os mecanismos compensatórios iniciais para a hemorragia (os reflexos dos barorreceptores e a absorção de líquido intersticial) são altamente eficientes, de modo que a ocorrência de perdas de até 30% do volume sanguíneo total pode ser sustentada por meio de reduções apenas discretas da pressão arterial média ou do débito cardíaco.

Precisamos ressaltar que a absorção de líquido intersticial só *redistribui* o líquido extracelular. A restauração final do volume sanguíneo envolve um aumento da ingestão de líquidos e a redução ao máximo da perda de água pelos rins. Essas compensações de ação mais lenta incluem aumento da sede e redução na excreção de sal e de água na urina. São mediadas por hormônios, incluindo a renina, a angiotensina e a aldosterona, que são descritas no Capítulo 14. A reposição dos eritrócitos perdidos, que exige a estimulação da eritropoese (maturação dos eritrócitos imaturos) pelo hormônio eritropoetina, foi descrita na Seção A deste capítulo. Esses processos de reposição necessitam de vários dias a semanas, ao contrário das compensações reflexas de ocorrência rápida ilustradas na Figura 12.62.

A hemorragia é um notável exemplo de hipotensão, devido à diminuição do volume sanguíneo. Entretanto, existe uma segunda maneira pela qual pode ocorrer hipotensão, devido à depleção de volume, que não resulta da perda de sangue total. Pode ocorrer através da pele, como na sudorese intensa ou em queimaduras graves, ou por meio do trato gastrintestinal, como na diarreia ou nos vômitos, ou ainda através dos rins, como em situações de perdas urinárias muito grandes. Por meio dessas diversas vias, pode ocorrer depleção corporal de água e de íons, como Na^+, Cl^-, K^+, H^+ e HCO_3^-. Independentemente da via, a

perda de líquido diminui o volume sanguíneo e pode resultar em sintomas e alterações cardiovasculares compensatórias semelhantes aos observados na hemorragia.

A hipotensão também pode ser causada por outros eventos, além da perda de líquido. Uma importante causa consiste na diminuição da contratilidade cardíaca (p. ex., durante um ataquecardíaco). Outra causa é a emoção muito forte que, em casos raros, pode causar hipotensão e desmaio. Os centros cerebrais superiores envolvidos nas emoções inibem a atividade simpática para o sistema circulatório e aumentam a atividade parassimpática para o coração, resultando em acentuada redução da pressão arterial e do fluxo sanguíneo cerebral. Esse processo, conhecido como ***síncope vasovagal***, é habitualmente transitório. É preciso assinalar que o desmaio que ocorre algumas vezes no indivíduo que está doando sangue deve-se habitualmente à hipotensão causada pela emoção, e não pela perda de sangue, visto que uma doação gradual de 0,5 ℓ de sangue habitualmente não irá provocar hipotensão grave. A liberação maciça de substâncias endógenas que relaxam o músculo liso arteriolar também podem causar hipotensão ao reduzir a resistência periférica total. Um exemplo importante é a hipotensão que ocorre durante reações alérgicas graves (Capítulo 18).

Choque

O termo ***choque*** refere-se a qualquer situação em que uma diminuição do fluxo sanguíneo para os órgãos e os tecidos provoca o seu dano. Em geral, a pressão arterial está diminuída no choque. O ***choque hipovolêmico*** é causado por uma diminuição do volume sanguíneo em consequência de hemorragia ou perda de líquido diferente do sangue. O ***choque por baixa resistência*** deve-se a uma diminuição da resistência periférica total secundária à liberação excessiva de vasodilatadores, como na alergia e na infecção. O ***choque cardiogênico*** é devido a uma extrema redução do débito cardíaco em consequência de uma variedade de fatores (p. ex., durante um ataque cardíaco).

O sistema circulatório, particularmente o coração, sofre dano se o choque for prolongado. À medida que o coração deteriora, o débito cardíaco declina ainda mais, e o choque torna-se progressivamente mais grave. Por fim, o choque pode tornar-se irreversível, embora as transfusões de sangue e outro tratamento adequado possam restaurar temporariamente a pressão arterial. Ver o Capítulo 19 para um estudo de caso de indivíduo que sofre choque.

12.17 Postura ortostática

Ocorre diminuição do volume sanguíneo circulante efetivo no sistema circulatório quando o indivíduo passa de uma posição de decúbito horizontal para a posição ortostática vertical. O motivo dessa alteração exige compreensão da ação da gravidade sobre as colunas longas e contínuas de sangue nos vasos entre o coração e os pés.

As pressões descritas nas seções anteriores deste capítulo são para o indivíduo na posição horizontal, quando todos os vasos encontram-se quase no mesmo nível do coração. Nessa posição, o peso do sangue produz uma pressão insignificante. Por outro lado, quando o indivíduo está em posição ortostática, a pressão intravascular em qualquer ponto torna-se igual à pressão produzida pela contração cardíaca mais uma pressão adicional igual ao peso de uma coluna de sangue do coração até o ponto de medida. Por exemplo, em um adulto de constituição mediana, o peso de uma coluna de sangue que se estende do coração até os pés alcança 80 mmHg. Por conseguinte, em um capilar dos pés, a pressão poderia aumentar potencialmente de 25 (a pressão capilar média resultante da contração cardíaca) para 105 mmHg, sendo os 80 mmHg extras resultantes do peso da coluna de sangue.

Esse aumento da pressão devido à gravidade influencia o volume sanguíneo circulante efetivo de diversas maneiras. Em primeiro lugar, o aumento da pressão hidrostática que ocorre nas pernas (bem como nas nádegas e na área pélvica) quando um indivíduo está em posição ortostática exerce uma pressão para fora sobre as paredes altamente distensíveis das veias, causando acentuada distensão. O resultado consiste em acúmulo de sangue nas veias, isto é, parte do sangue que sai dos capilares simplesmente expande as veias, em vez de retornar ao coração. Simultaneamente, o aumento da pressão capilar causado pela força da gravidade produz aumento da filtração de líquido para fora dos capilares e para dentro do espaço intersticial. Esta é a razão pela qual nossos pés podem ficar inchados durante a permanência prolongada na posição ortostática. Os efeitos combinados do acúmulo venoso e do aumento da filtração capilar reduzem o volume sanguíneo circulante efetivo de modo muito semelhante aos efeitos provocados por uma hemorragia leve. O acúmulo venoso explica por que o indivíduo algumas vezes pode sentir uma sensação de desmaio quando fica subitamente na posição ortostática. O retorno venoso reduzido provoca uma diminuição transitória do volume diastólico final e, portanto, diminuição do estiramento dos ventrículos. Isso reduz o volume sistólico, o que, por sua vez, diminui o débito cardíaco e a pressão arterial. Entretanto, essa sensação normalmente é muito transitória, visto que a diminuição da pressão arterial imediatamente provoca ajustes compensatórios mediados pelos reflexos dos barorreceptores, à semelhança daqueles mostrados na Figura 12.59 para a hemorragia.

Os efeitos da gravidade podem ser compensados pela contração dos músculos esqueléticos nas pernas. Até mesmo contrações suaves dos músculos das pernas sem movimento produzem um esvaziamento completo e intermitente das veias profundas das pernas, de modo a não haver mais colunas ininterruptas de sangue venoso do coração até os pés **(Figura 12.63)**. O resultado consiste em diminuição tanto da distensão venosa quanto do acúmulo de sangue, juntamente com uma redução significativa da pressão hidrostática capilar e filtração de líquido para fora dos capilares. Esse fenômeno é ilustrado pelo fato de que os soldados podem desmaiar enquanto ficam de pé em posição de sentido por longos períodos, devido às contrações mínimas dos músculos

das pernas. Nessa circunstância, o desmaio pode ser considerado adaptativo, visto que as alterações das pressões venosa e capilar induzidas pela gravidade são eliminadas. Quando o indivíduo que desmaiou fica em posição horizontal, o sangue venoso acumulado é mobilizado, e o líquido é absorvido de volta aos capilares a partir do líquido intersticial das pernas e dos pés. Em consequência, o erro cometido é manter em pé uma pessoa que desmaiou.

12.18 Exercício

Durante o exercício, o débito cardíaco pode aumentar de um valor de repouso de cerca de = ℓ/min para um valor máximo de cerca de 35 ℓ/min em atletas treinados. A **Figura 12.64** ilustra a distribuição do débito cardíaco durante o exercício vigoroso. Conforme esperado, a maior parte do aumento do débito cardíaco vai para os músculos em exercício. Todavia, há também um aumento do fluxo para o coração, de modo a suprir o aumento do metabolismo e da carga de trabalho à medida que o débito cardíaco aumenta, bem como para a pele, se houver necessidade de dissipar o calor gerado pelo metabolismo. Os aumentos do fluxo através desses três leitos vasculares resultam da vasodilatação arteriolar que ocorre neles. Tanto no músculo esquelético quanto no músculo cardíaco, a vasodilatação é mediada por fatores metabólicos locais, enquanto a vasodilatação na pele é obtida principalmente por uma diminuição no disparo dos neurônios simpáticos para a pele. Ao mesmo tempo que a vasodilatação arteriolar está ocorrendo nesses três leitos, observa-se uma vasoconstrição arteriolar dos rins e nos órgãos gastrintestinais. Essa vasoconstrição é produzida pelo aumento de atividade dos neurônios simpáticos e manifesta-se por diminuição do fluxo sanguíneo, conforme observado na Figura 12.64.

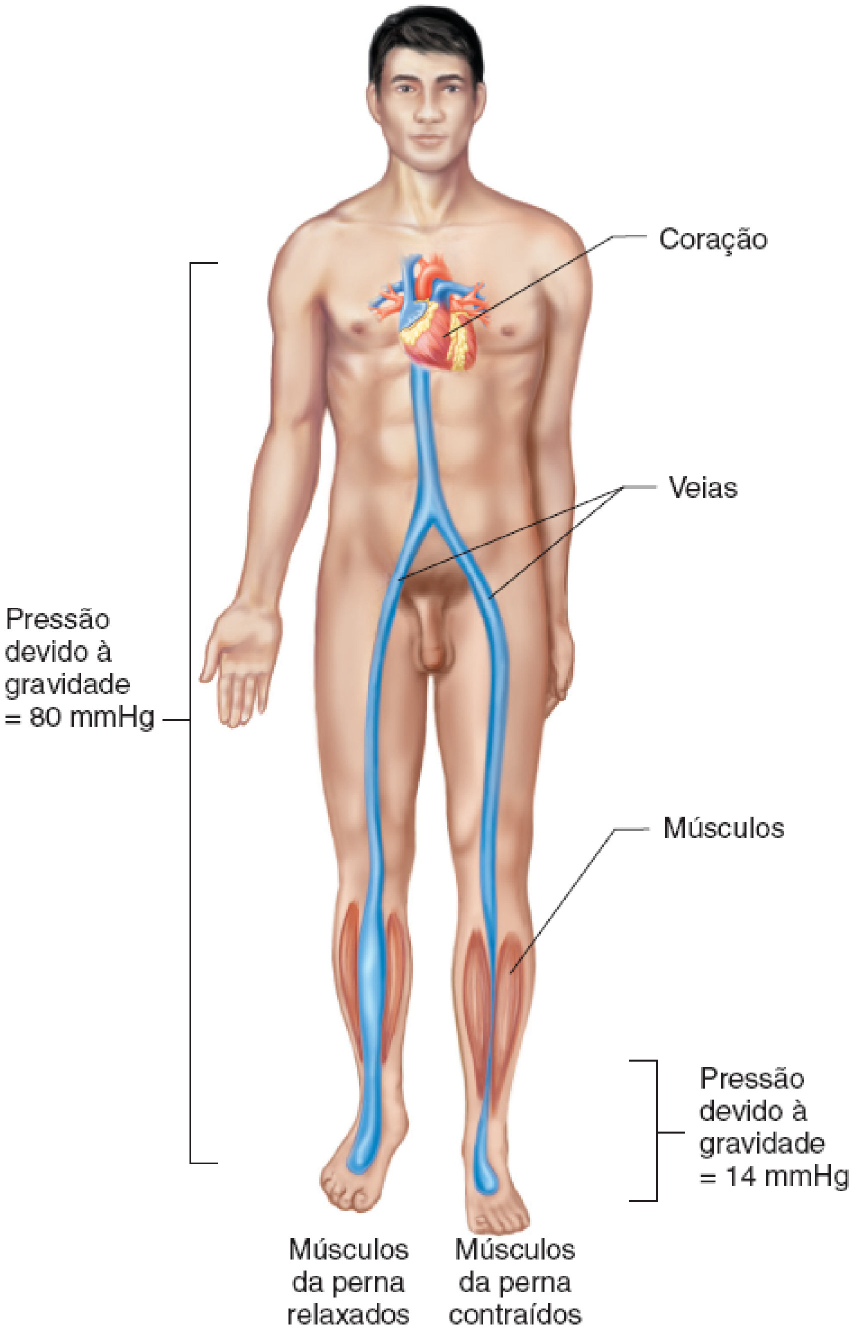


Figura 12.63 Papel da contração dos músculos esqueléticos das pernas na redução da pressão capilar e filtração na posição ortostática. A contração dos músculos esqueléticos comprime as veias, causando esvaziamento intermitente, de modo que as colunas de sangue são

interrompidas.

A vasodilatação das arteríolas no músculo esquelético, no músculo cardíaco e na pele causa diminuição da resistência periférica total ao fluxo sanguíneo. Essa redução é, em parte, compensada pela vasoconstrição das arteríolas em outros órgãos. Todavia, essa alteração compensatória da resistência não é capaz de compensar a enorme dilatação das arteríolas musculares, e o resultado final consiste em diminuição da resistência periférica total.

O que ocorre com a pressão arterial durante o exercício? Como sempre, a pressão arterial média é simplesmente o produto aritmético do débito cardíaco pela resistência periférica total. Durante a maioria das formas de exercício (a **Figura 12.65** ilustra o caso para o exercício leve), o débito cardíaco tende a aumentar ligeiramente mais do que a diminuição da resistência periférica total, de modo que a pressão arterial média habitualmente aumenta em pequeno grau. Por outro lado, a pressão de pulso aumenta significativamente, devido a um aumento do volume sistólico e à velocidade de ejeção do volume sistólico que aumenta significativamente a pressão sistólica. Convém assinalar que o termo "exercício" refere-se a contração e relaxamento cíclicos dos músculos durante determinado período, como a corrida moderada. Uma única contração isométrica intensa dos músculos tem um efeito muito diferente sobre a pressão arterial e será descrita de modo sucinto.

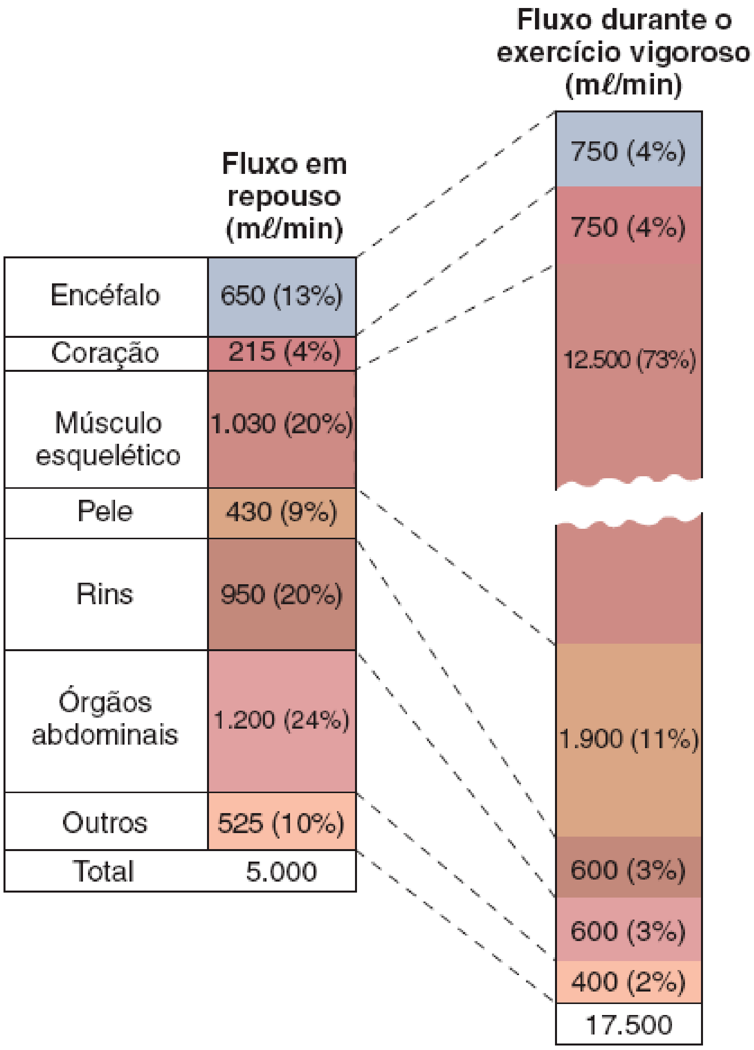


Figura 12.64 Distribuição do débito cardíaco sistêmico em repouso e durante o exercício vigoroso. Os valores em repouso foram previamente fornecidos na Figura 12.6.
Fonte: Adaptada de Chapman, C. B., and J. H. Mitchell: *Scientific American,* May 1965.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que o exercício pode, em um dia muito quente, resultar em desmaio?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O aumento do débito cardíaco durante o exercício é sustentado por grande elevação da frequência cardíaca e pequeno aumento do volume sistólico. A elevação da frequência cardíaca é causada por uma combinação de diminuição da atividade parassimpática para o nó SA e aumento da atividade simpática. O crescimento do volume sistólico deve-se, principalmente, a uma elevação da contratilidade ventricular, que se manifesta por um aumento da fração de ejeção e é mediado pelos neurônios simpáticos para o miocárdio ventricular. Entretanto, observe na Figura 12.65 que existe um pequeno aumento (cerca de 10%) no

volume diastólico final ventricular. Em virtude desse enchimento aumentado, o mecanismo de Frank-Starling também contribui para o crescimento do volume sistólico, embora não no mesmo grau que o da contratilidade. Nossa atenção foi focada nos fatores que atuam diretamente sobre o coração para alterar o débito cardíaco durante o exercício. Entretanto, esses fatores por si sós não são suficientes para explicar o aumento do débito cardíaco. O fato é que o débito cardíaco pode aumentar para níveis elevados somente se os processos periféricos que favorecem o retorno venoso ao coração forem simultaneamente ativados no mesmo grau. Caso contrário, o encurtamento do tempo de enchimento em decorrência da frequência cardíaca elevada reduziria o volume diastólico final e, portanto, o volume sistólico (pelo mecanismo de Frank-Starling).

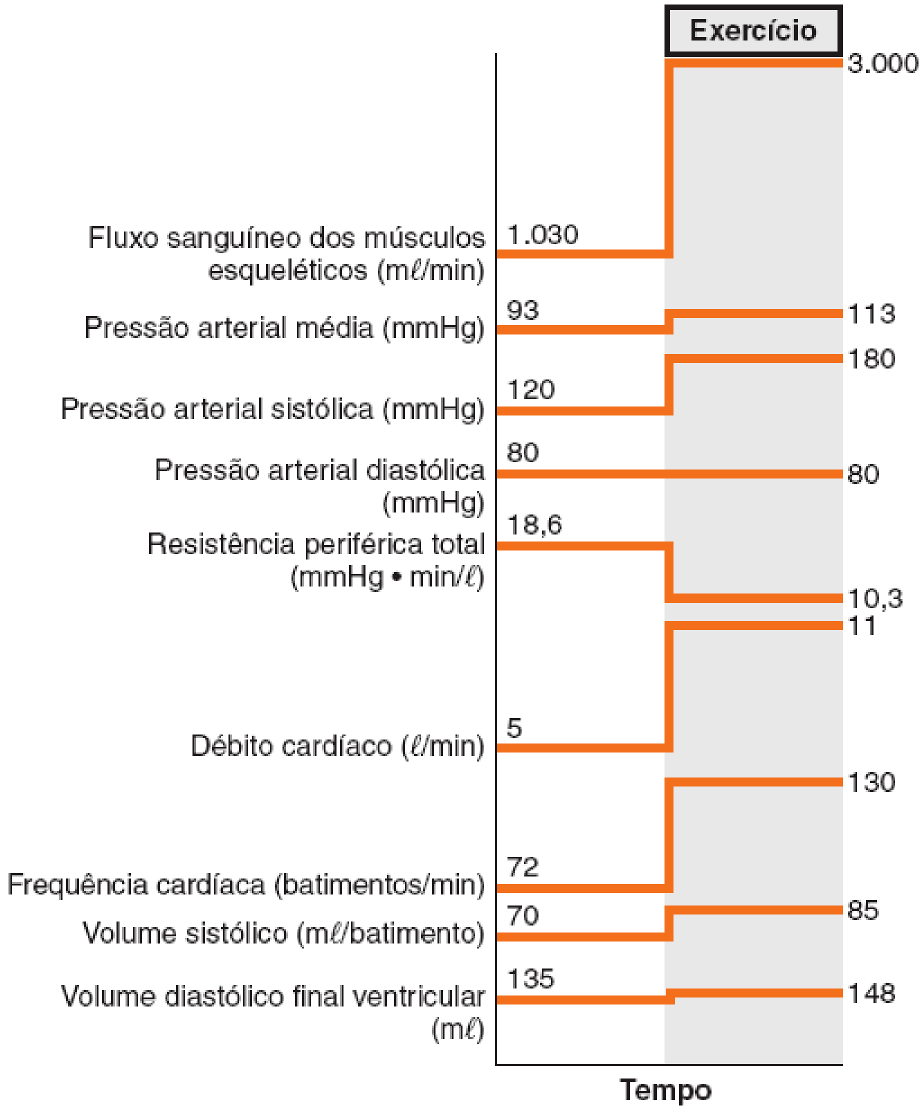


Figura 12.65 Resumo das alterações cardiovasculares durante exercício de baixa intensidade, ortostático, como a corrida moderada. O indivíduo estava sentado tranquilamente antes do exercício. A resistência periférica total foi calculada a partir da pressão arterial média e do débito cardíaco.

Os fatores que promovem o retorno venoso durante o exercício são: (1) aumento da atividade da bomba do músculo esquelético, (2) aumento da profundidade e frequência da inspiração (a bomba respiratória), (3) aumento do tônus venoso mediado simpaticamente, e (4) maior facilidade do fluxo sanguíneo das artérias para as veias através das arteríolas dilatadas do músculo esquelético. A **Figura 12.66** fornece um resumo dos mecanismos de controle que produzem as alterações cardiovasculares observadas durante o exercício. Conforme descrito anteriormente, a vasodilatação das arteríolas no músculo esquelético e no músculo cardíaco quando o exercício está sendo realizado representa uma hiperemia ativa, em consequência dos fatores metabólicos locais dentro do músculo. Todavia, o que impulsiona o aumento do efluxo simpático para a maioria das outras arteríolas, para o coração e para as veias e a diminuição do efluxo parassimpático do coração? O controle desse efluxo autônomo durante o exercício oferece um excelente exemplo de um padrão pré-programado, modificado por impulsos aferentes contínuos. Um ou mais centros de controle distintos no encéfalo são ativados durante o exercício por impulsos do córtex cerebral, e as vias descendentes desses centros para os neurônios pré-ganglionares autônomos apropriados desencadeiam o padrão de disparo típico do exercício. Esses centros tornam-se ativos, e ocorrem alterações da função cardíaca e vascular até mesmo antes do início do exercício. Por conseguinte, isso constitui um sistema de anteroalimentação.

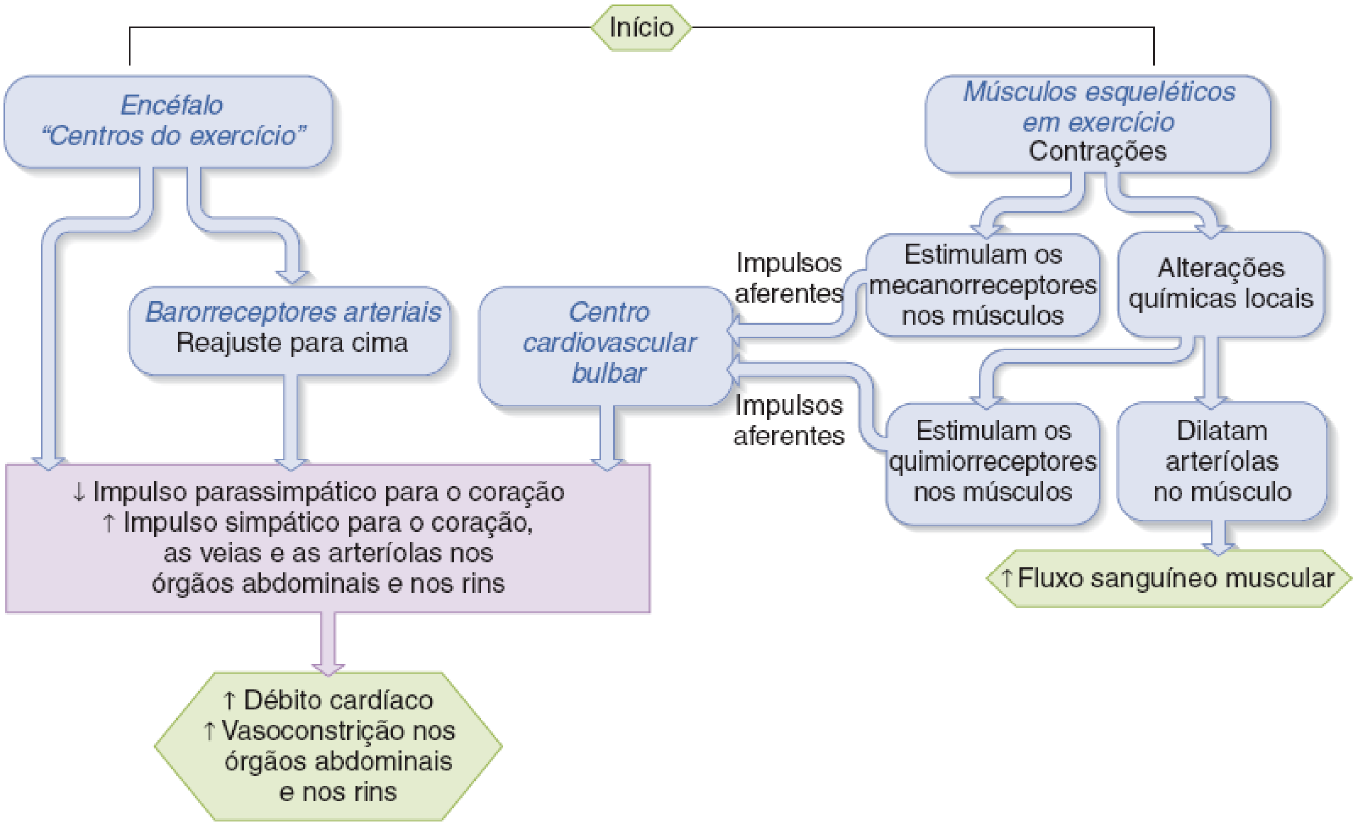


Figura 12.66 Controle do sistema cardiovascular durante o exercício. O efluxo primário para os neurônios simpáticos e parassimpáticos ocorre por meio de vias dos "centros do exercício" no encéfalo. Os impulsos aferentes dos mecanorreceptores e dos quimiorreceptores nos músculos em exercício e dos barorreceptores arteriais de reajuste também influenciam os neurônios autônomos por meio do centro cardiovascular bulbar.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- De que maneira as respostas homeostáticas durante o exercício ressaltam o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1 segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos são coordenadas umas com as outras?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Uma vez iniciado o exercício, se o fluxo sanguíneo e as demandas metabólicas não estiverem compatíveis um com o outro podem surgir alterações químicas locais no músculo, particularmente durante o exercício intenso. Essas alterações ativam os quimiorreceptores no músculo. Impulsos aferentes partindo desses receptores vão ao centro cardiovascular bulbar e facilitam os impulsos que partem dos centros cerebrais superiores e alcançam os neurônios autônomos. O resultado consiste em um aumento adicional da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e da resistência vascular nos órgãos não ativos. Tal sistema possibilita um grau preciso de ajuste entre o bombeamento do coração e as quantidades totais de oxigênio e nutrientes necessárias para os músculos em exercício. Mecanorreceptores nos músculos em exercício também são estimulados e fornecem impulsos para o centro cardiovascular bulbar.

Por fim, os barorreceptores arteriais também desempenham uma função no efluxo autônomo alterado. Tendo em vista que pressões média e pulsátil aumentam durante o exercício, podemos logicamente pressupor que os barorreceptores arteriais irão responder a essas pressões elevadas e sinalizar para um aumento do efluxo parassimpático e a diminuição do fluxo simpático, um padrão destinado a se contrapor à elevação da pressão arterial. Todavia, na realidade, observa-se exatamente o oposto; os barorreceptores arteriais estão envolvidos na *elevação* da pressão arterial acima do valor em repouso. A razão disso é que um componente neural dos impulsos do comando central segue o seu trajeto até os barorreceptores arteriais e os "reajusta" para cima quando o exercício começa.

Esse reajuste faz com que os barorreceptores respondam como se a pressão arterial tivesse diminuído, e o seu efluxo (diminuição da frequência dos potenciais de ação) sinaliza uma redução do efluxo parassimpático e aumento do efluxo simpático. O **Quadro 12.10** fornece um resumo das alterações que ocorrem durante o exercício moderado – isto é, o exercício (como corrida moderada, natação ou caminhada rápida) que envolve grandes grupos musculares por um período extenso.

Para encerrar, retornamos a outra categoria importante de exercício, que envolve a manutenção de uma grande força e contrações com velocidade de encurtamento lento, como o levantamento de peso. Nesse caso também, tanto o débito cardíaco quanto a pressão arterial aumentam, e as arteríolas nos músculos em exercício sofrem vasodilatação, devido a fatores metabólicos locais. Entretanto, existe uma diferença crucial. Durante as contrações mantidas, os músculos em contração excedem 10 a 15% de sua força máxima, o fluxo sanguíneo para o músculo é acentuadamente reduzido, visto que os músculos estão comprimindo

fisicamente os vasos sanguíneos que os percorrem. Em outras palavras, a vasodilatação arteriolar é totalmente sobrepujada pela compressão física dos vasos sanguíneos. Por conseguinte, as alterações cardiovasculares são ineficazes para produzir aumento do fluxo sanguíneo para os músculos, e essas contrações só podem ser mantidas por um breve período antes que se estabeleça a fadiga. Além disso, devido à compressão dos vasos sanguíneos, a resistência periférica total pode aumentar de modo considerável (em lugar de diminuir, como o faz no exercício de resistência), contribuindo para uma acentuada elevação da pressão arterial média durante a contração. A exposição frequente do coração apenas a esse tipo de exercício pode causar alterações prejudiciais do ventrículo esquerdo, incluindo hipertrofia da parede e diminuição do volume da câmara.

Quadro 12.10 Alterações cardiovasculares durante o exercício moderado.

Variável	Alteração	Explicação
Débito cardíaco	Aumento	Tanto a frequência cardíaca quanto o volume sistólico aumentam, sendo o aumento da frequência cardíaca muito maior.
Frequência cardíaca	Aumento	A estimulação simpática do nó SA aumenta, enquanto a estimulação parassimpática diminui.
Volume sistólico	Aumento	A contratilidade aumenta, devido ao aumento da estimulação simpática do miocárdio ventricular; o aumento do volume diastólico final ventricular também contribui para o aumento do volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling.
Resistência periférica total	Redução	A resistência no coração e nos músculos esqueléticos diminui mais do que o aumento da resistência em outros leitos vasculares.
Pressão arterial média	Aumento	O débito cardíaco aumenta mais do que a diminuição da resistência periférica total.
Pressão de pulso	Aumento	O volume sistólico e a velocidade de ejeção do volume sistólico aumentam.
Volume diastólico final	Aumento	O tempo de enchimento é reduzido pela alta frequência cardíaca, porém os fatores que favorecem o retorno venoso – venoconstrição, bomba muscular esquelética e aumento dos movimentos inspiratórios – compensam mais que o necessário.
Fluxo sanguíneo para o coração e os músculos esqueléticos	Aumento	Ocorre hiperemia ativa em ambos os leitos vasculares, mediada por fatores metabólicos locais.
Fluxo sanguíneo para a pele	Aumento	A ativação simpática dos vasos sanguíneos da pele é inibida de modo reflexo pelo aumento da temperatura corporal.
Fluxo sanguíneo para as vísceras	Redução	A ativação simpática para os vasos sanguíneos dos órgãos abdominais e dos rins é aumentada.
Fluxo sanguíneo para o encéfalo	Leve aumento	A autorregulação das arteríolas cerebrais mantém o fluxo constante, apesar do aumento da pressão arterial média.

Consumo máximo de oxigênio e treinamento

À medida que aumenta a intensidade de qualquer exercício de resistência, o consumo de oxigênio também aumenta de modo proporcional até alcançar um ponto em que ele não consegue mais aumentar, apesar de um aumento adicional na carga de trabalho. Isso é conhecido como **consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}_{O_2}$ máx.)**. Uma vez alcançado esse ponto, o trabalho pode ser aumentado e sustentado apenas por um breve período pelo metabolismo anaeróbico nos músculos em exercício.

Teoricamente, o $\dot{V}_{O_2}$ máx. poderia ser limitado (1) pelo débito cardíaco, (2) pela capacidade do sistema respiratório de fornecer oxigênio ao sangue ou (3) pela capacidade dos músculos em exercício de utilizar o oxigênio. De fato, no indivíduo saudável típico (exceto no caso de atletas altamente treinados), o débito cardíaco constitui o fator que determina o $\dot{V}_{O_2}$ máx. Com o aumento da carga de trabalho (**Figura 12.67**), a frequência cardíaca aumenta progressivamente até alcançar um nível máximo. O volume sistólico aumenta muito menos e tende a se estabilizar em 75% do $\dot{V}_{O_2}$ máx. Os principais fatores responsáveis pela

limitação do aumento do volume sistólico e, portanto, do débito cardíaco são os seguintes: (1) a frequência cardíaca muito rápida, que diminui o tempo de enchimento diastólico; e (2) a incapacidade dos fatores periféricos que favorecem o retorno venoso (a bomba dos músculos esqueléticos, a bomba respiratória, a vasoconstrição venosa, a vasodilatação arteriolar) de aumentar ainda mais o enchimento ventricular durante o período muito curto disponível.

O $\dot{V}_{O_2}$ máx. de um indivíduo não é fixo em qualquer valor determinado, mas pode ser alterado pelo seu nível habitual de atividade física. Por exemplo, o repouso prolongado ao leito pode diminuir o $\dot{V}_{O_2}$ máx. em 15 a 25%, enquanto o treinamento físico intenso a longo prazo pode aumentá-lo em grau semelhante. Para ser efetivo, o treinamento deve consistir em exercício de resistência e precisa alcançar determinados níveis mínimos de duração, frequência de intensidade. Por exemplo, uma corrida de 20 a 30 min, 3 vezes/semana, em uma velocidade de 8 a 13 km/h produz um efeito de treinamento significativo na maioria das pessoas.

Em repouso, comparado com valores antes do treinamento, o indivíduo treinado apresenta aumento do volume sistólico e diminuição da frequência cardíaca, sem alteração do débito cardíaco (ver Figura 12.67). No $\dot{V}_{O_2}$ máx., o débito cardíaco está aumentado em comparação com os valores de pré-treinamento; isso se deve a um aumento do volume sistólico máximo, visto que o treinamento não altera a frequência cardíaca máxima (ver Figura 12.67). O aumento do volume sistólico é devido a uma combinação de (1) efeitos sobre o coração (a remodelagem das paredes ventriculares produz hipertrofia moderada e aumento do tamanho da câmara); e (2) efeitos periféricos, incluindo aumento do volume sanguíneo e do número de vasos sanguíneos no músculo esquelético, possibilitando um aumento do fluxo sanguíneo muscular e do retorno venoso.

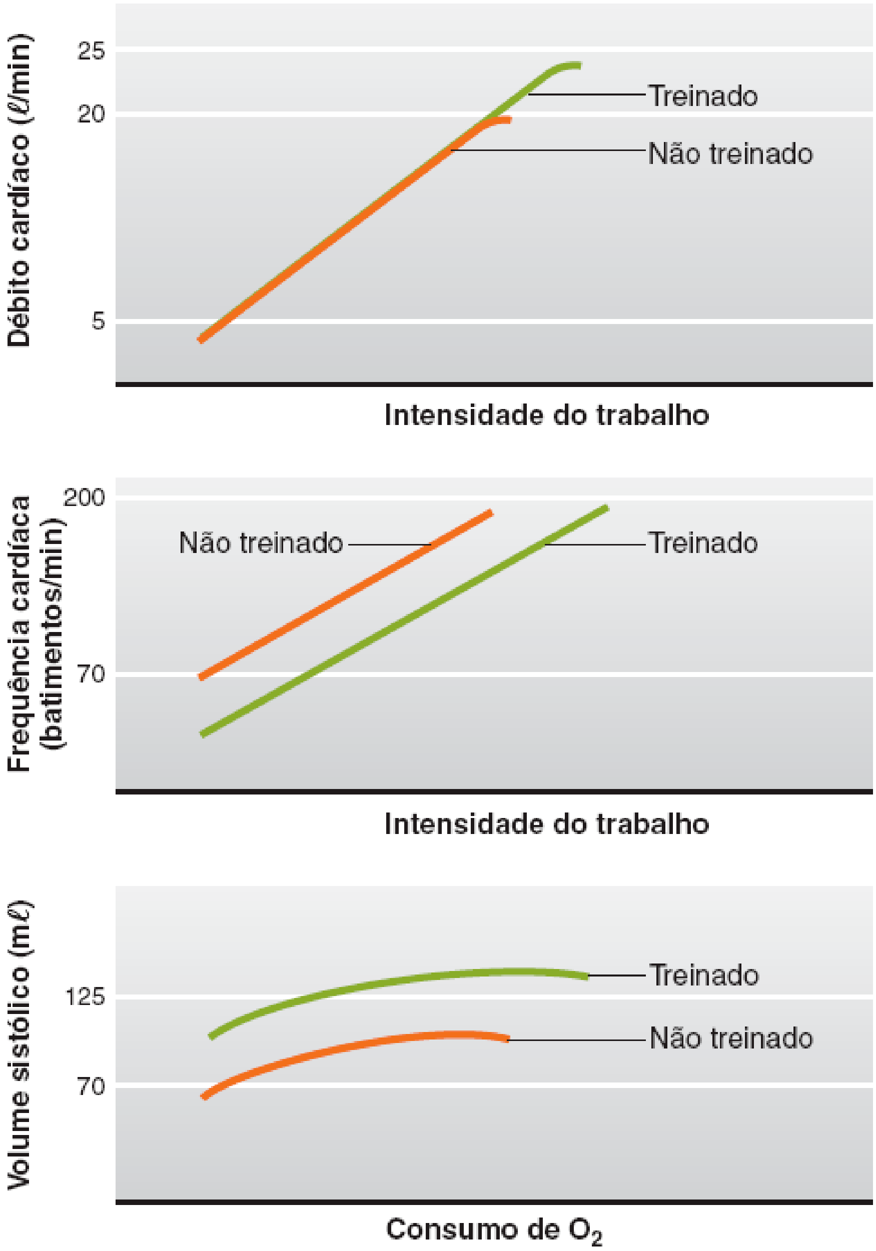


Figura 12.67 Alterações do débito cardíaco, da frequência cardíaca e do volume sistólico com o aumento da carga de trabalho em indivíduos treinados e não treinados.

O treinamento também aumenta as concentrações das enzimas oxidativas e das mitocôndrias nos músculos em exercício. Essas alterações aumentam a velocidade e a eficiência das reações metabólicas nos músculos e possibilitam aumentos de 200 a 300% na resistência do exercício, porém não aumentam o $\dot{V}_{O_2}$ máx., visto que não o limitaram nos indivíduos não treinados.

O envelhecimento está associado a alterações significativas no desempenho cardíaco durante o exercício. Mais notável é a diminuição da frequência cardíaca máxima (e, portanto, do débito cardíaco) passível de ser alcançada. Isso resulta, em particular, de um aumento da rigidez do coração, que diminui a sua capacidade de enchimento rápido durante a diástole.

12.19 Hipertensão

A ***hipertensão*** é definida como um aumento crônico da pressão arterial sistêmica (acima de 140/90 mmHg). A hipertensão representa um grave problema de saúde pública. Segundo estimativas, mais de um bilhão de pessoas no mundo inteiro (26% da população adulta) e 76 milhões (34%) da população dos EUA sofrem de hipertensão. A hipertensão constitui uma causa contribuinte para algumas das principais causas de incapacidade e morte. Um dos órgãos mais afetados é o coração. Como o ventrículo esquerdo de um indivíduo hipertenso precisa bombear cronicamente contra uma pressão arterial aumentada (pós-carga), ele desenvolve um aumento adaptativo de sua massa muscular, denominado ***hipertrofia ventricular esquerda***. Nas fases iniciais da doença, essa hipertrofia ajuda a manter a função do coração como bomba. Entretanto, com o passar do tempo, ocorrem alterações na organização e nas propriedades das células miocárdicas, resultando em diminuição da função contrátil e insuficiência cardíaca. A presença de hipertensão também aumenta o possível desenvolvimento de aterosclerose e ataques cardíacos, lesão renal e ***acidente vascular encefálico*** – o bloqueio ou ruptura de um vaso sanguíneo cerebral, causando lesão cerebral localizada. Os dados a longo prazo sobre a ligação existente entre a pressão arterial e a saúde mostram que, para cada aumento de 20 mmHg na pressão sistólica e para cada aumento de 10 mmHg na pressão diastólica, o risco de doença cardíaca e acidente vascular encefálico duplica.

A hipertensão é classificada de acordo com as suas causas. A hipertensão de etiologia incerta é diagnosticada como ***hipertensão primária*** (anteriormente denominada "hipertensão essencial"). A ***hipertensão secundária*** é o termo usado quando existem causas identificáveis. A hipertensão primária é, de longe, a etiologia mais comum.

Por definição, as causas da hipertensão primária são desconhecidas, embora haja suspeita da atuação de diversos fatores genéticos e ambientais. Nos casos em que o distúrbio parece ser herdado, foram implicados diversos genes, incluindo alguns que codificam enzimas envolvidas no sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver Capítulo 14) e alguns envolvidos na regulação da função das células endoteliais e na contração do músculo liso arteriolar. Teoricamente, embora a hipertensão possa resultar de um aumento do débito cardíaco ou da resistência periférica total, parece que, na maioria dos casos de hipertensão primária bem estabelecida, o aumento da resistência periférica total causado pela redução do raio arteriolar constitua o fator mais significativo.

Diversos fatores de risco ambientais contribuem para o desenvolvimento da hipertensão primária. Estudos recentes mostram que mudanças no estilo de vida que reduzem esses fatores levam a uma redução da pressão arterial, tanto em indivíduos hipertensos quanto nos indivíduos saudáveis. A obesidade e a resistência à insulina frequentemente associada (discutidas no Capítulo 16) constituem fatores de risco, e a perda de peso diminui significativamente a pressão arterial na maioria das pessoas. A ingestão elevada de sal também está associada à hipertensão, e pesquisas recentes revelaram mecanismos pelos quais até mesmo elevações discretas nos níveis plasmáticos de Na^+ levam a uma hiperestimulação crônica do sistema nervoso simpático, constrição das arteríolas e estreitamento do lúmen das artérias. Essas alterações vasculares constituem a característica básica em muitos casos de hipertensão primária. Além da obesidade e do consumo excessivo de sal, outros fatores ambientais que supostamente contribuem para a hipertensão primária incluem tabagismo; consumo excessivo de álcool; dietas pobres em frutas, vegetais e grãos integrais; dietas com baixo teor de vitamina D e cálcio; falta de exercício; estresse crônico; consumo excessivo de cafeína, tabagismo materno; baixo peso ao nascer; e lactentes não amamentados ao seio materno.

Existem diversas causas bem caracterizadas de hipertensão secundária. A lesão dos rins ou de seu suprimento sanguíneo pode levar à ***hipertensão renal***, em que a liberação aumentada de renina leva a concentrações excessivas do potente vasoconstritor, a angiotensina II, e a uma produção inadequadamente reduzida de urina pelos rins, resultando em volume de líquido extracelular excessivo. Alguns indivíduos possuem predisposição genética à reabsorção renal excessiva de Na^+. Esses pacientes respondem bem a uma dieta com baixo teor de sódio ou a medicamentos denominados ***diuréticos***, que causam aumento na perda de Na^+ e de água na urina (ver Capítulo 14). Vários distúrbios endócrinos resultam em hipertensão, como as síndromes envolvendo a hipersecreção de cortisol, aldosterona ou hormônio tireoidiano (ver Capítulos 11 e 14). Determinados medicamentos, como os contraceptivos orais e os anti-inflamatórios não esteroides, também podem contribuir para a hipertensão. Por fim, foi estabelecida uma ligação entre a hipertensão e o padrão de respiração noturna anormal, a apneia do sono (ver Capítulo 13).

As principais categorias de fármacos utilizadas para o tratamento da hipertensão estão resumidas no **Quadro 12.11**. Esses fármacos diminuem o débito cardíaco e/ou a resistência periférica total. Em seções subsequentes deste capítulo, iremos observar que esses mesmos fármacos também são utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca e tanto na prevenção quanto no tratamento dos ataques cardíacos. Uma razão dessa superposição é que essas três doenças exibem uma inter-relação etiológica. Por exemplo, conforme assinalado nesta seção, a hipertensão constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca. Além disso, os fármacos frequentemente exercem múltiplos efeitos cardiovasculares, que podem contribuir de diferentes maneiras para o tratamento de diferentes doenças.

12.20 Insuficiência cardíaca

A **insuficiência cardíaca** (também denominada ***insuficiência cardíaca congestiva***) refere-se a um conjunto de sinais e sintomas que ocorrem quando o coração não bombeia um débito cardíaco adequado. Isso pode ocorrer por muitas razões; dois exemplos são o bombeamento do coração contra uma pressão arterial cronicamente elevada na hipertensão e a lesão estrutural do miocárdio em consequência de diminuição do fluxo sanguíneo coronário. Tornou-se prática padrão classificar os indivíduos com insuficiência cardíaca em duas categorias: (1) indivíduos com disfunção diastólica (problemas relacionados com o enchimento ventricular) e (2) indivíduos com disfunção sistólica (problemas relacionados com a ejeção ventricular). Muitos indivíduos com insuficiência cardíaca apresentam elementos de ambas as categorias.

Na ***disfunção diastólica***, a parede do ventrículo apresenta uma redução da complacência. Sua rigidez anormal resulta em menor capacidade de enchimento adequado nas pressões de enchimento diastólico normais. O resultado consiste em diminuição do volume diastólico final (embora a pressão diastólica final no ventrículo rígido possa estar muito alta), com consequente diminuição do volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling. Na disfunção diastólica pura, a complacência ventricular está diminuída, porém a contratilidade ventricular está normal.

Diversas situações podem levar a uma diminuição da complacência ventricular; todavia, a mais comum é, sem dúvida alguma, a existência de hipertensão sistêmica. Conforme assinalado na seção anterior, ocorre hipertrofia quando o ventrículo esquerdo bombeia contra uma pressão arterial cronicamente elevada (pós-carga). As alterações estruturais e bioquímicas associadas a essa hipertrofia tornam o ventrículo rígido e com menos capacidade de expansão.

Diferentemente da disfunção diastólica, a ***disfunção sistólica*** resulta de lesão do miocárdio, como a que ocorre em consequência de ataque cardíaco (discutido adiante). Esse tipo de disfunção caracteriza-se por diminuição da contratilidade cardíaca – o volume sistólico menor em qualquer volume diastólico final determinado. Isso se manifesta por diminuição da fração de ejeção e, conforme ilustrado na **Figura 12.68**, por um desvio para baixo da curva de função ventricular. O ventrículo afetado não sofre hipertrofia, porém observe que ocorre aumento do volume diastólico final.

Quadro 12.11	Fármacos utilizados para tratar a hipertensão.
Diuréticos: aumentam a excreção urinária de sódio e de água (Capítulo 14). Tendem a diminuir o débito cardíaco, com pouca ou nenhuma alteração na resistência periférica total.	
Bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (betabloqueadores): exercem seus efeitos anti-hipertensivos principalmente ao reduzir o débito cardíaco.	
Bloqueadores dos canais de cálcio: reduzem a entrada do Ca21 nas células musculares lisas vasculares, fazendo com que sofram contração menos forte e reduzindo a resistência periférica total. (De modo surpreendente, foi constatado que, apesar de sua efetividade na redução da pressão arterial, pelo menos alguns desses fármacos podem aumentar significativamente o risco de ataque cardíaco. Em consequência, seu uso para tratamento da hipertensão está sendo objeto de intensa revisão.)	
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): conforme descrito no Capítulo 14, a etapa final na formação da angiotensina II, um vasoconstritor, é mediada por uma enzima denominada enzima conversora de angiotensina. Por conseguinte, os fármacos que bloqueiam essa enzima reduzem a concentração plasmática de angiotensina II, causando vasodilatação arteriolar e redução da resistência periférica total. O mesmo efeito pode ser obtido com fármacos que bloqueiam os receptores de angiotensina II. Uma redução nos níveis plasmáticos de angiotensina II ou o bloqueio de seus receptores também protegem contra o desenvolvimento de alterações nas paredes cardíacas que levam à insuficiência cardíaca.	
Fármacos que antagonizam um ou mais componentes do sistema nervoso simpático: o principal efeito desses fármacos consiste em reduzir a estimulação do músculo liso arteriolar mediada pelo sistema simpático e, dessa maneira, reduzir a resistência periférica total. Os exemplos incluem fármacos que inibem os centros cerebrais que medeiam o efluxo simpático para as arteríolas e os que bloqueiam os receptores alfa-adrenérgicos das arteríolas.	

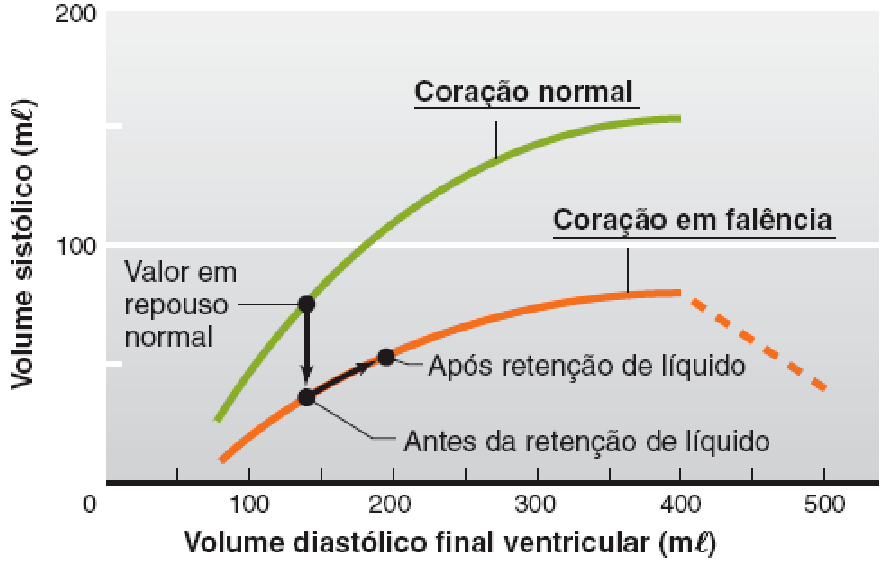


Figura 12.68 Relação entre o volume diastólico final ventricular e o volume sistólico em um coração normal e em um coração com insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica (diminuição da contratilidade). A curva normal foi mostrada anteriormente na Figura 12.27. Com a diminuição da contratilidade, a curva de função ventricular é deslocada para baixo, isto é, há um volume sistólico menor em qualquer volume diastólico final determinado. A retenção de líquido provoca aumento do volume diastólico final e restaura o volume sistólico para o normal pelo mecanismo de Frank-Starling. Observe que essa compensação ocorre mesmo apesar de a contratilidade – o defeito básico – não ter sido alterada pela retenção de líquido.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Calcule a fração de ejeção do coração em falência com volume diastólico final normal típico.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A redução do débito cardíaco da insuficiência cardíaca, independentemente de ser devida a uma disfunção diastólica ou sistólica, desencadeia os reflexos dos barorreceptores arteriais. Nessa situação, esses reflexos são desencadeados mais do que o habitual, visto que, por motivos desconhecidos, os barorreceptores aferentes são menos sensíveis. Em outras palavras, os barorreceptores apresentam uma descarga menos rápida do que o normal em qualquer pressão arterial média ou pulsátil determinada, e o encéfalo interpreta essa descarga diminuída como uma redução da pressão maior que a habitual. Os resultados dos reflexos são os seguintes: (1) a frequência cardíaca aumenta por meio do aumento da ativação simpática e diminuição da atividade parassimpática para o coração; e (2) ocorre aumento da resistência periférica total por meio de aumento da ativação simpática das arteríolas sistêmicas, bem como por meio de elevação nas concentrações plasmáticas dos dois principais vasoconstritores hormonais – a angiotensina II e a vasopressina. Os aumentos reflexos na frequência cardíaca e na resistência periférica total são inicialmente benéficos para restaurar o débito cardíaco e a pressão arterial, exatamente como se as alterações desses parâmetros tivessem sido desencadeadas por hemorragia.

Os reflexos dos barorreceptores, mantidos cronicamente durante todo o período da insuficiência cardíaca, também produzem retenção hídrica e expansão – frequentemente maciça – do volume extracelular. Conforme descrito no Capítulo 14, isso se deve ao fato de que os componentes eferentes neuroendócrinos dos reflexos causam redução na excreção de sódio e de água pelos rins. Em seguida, o líquido retido provoca expansão do volume extracelular. Como o volume plasmático faz parte do volume de líquido extracelular, o volume plasmático também aumenta. Isso, por sua vez, aumenta a pressão venosa, o retorno venoso e o volume diastólico final ventricular, que tende a restaurar o volume sistólico para o normal pelo mecanismo de Frank-Starling (ver Figura 12.68). Por conseguinte, a retenção hídrica constitui também, pelo menos inicialmente, uma resposta adaptativa à diminuição do débito cardíaco.

Entretanto, surgem problemas à medida que a retenção hídrica progride. Em primeiro lugar, quando um ventrículo com disfunção sistólica (em comparação com um ventrículo normal) torna-se muito distendido com sangue, a sua força de contração na realidade diminui, e a situação se agrava. Em segundo lugar, a retenção de líquido, com elevação concomitante da pressão venosa, provoca a formação de edema – isto é, acumulo de líquido intersticial. Por que o aumento da pressão venosa causa edema? Os capilares drenam através de vênulas para as veias, de modo que, quando a pressão venosa aumenta, a pressão capilar também aumenta e provoca aumento da filtração de líquido para fora dos capilares e para dentro do líquido intersticial (ver a Figura 12.45). Por conseguinte, a maior parte do líquido retido pelos rins termina como líquido intersticial extra, e não como plasma extra. O edema das pernas e dos pés é particularmente proeminente.

O mais importante nesse aspecto é o fato de que a insuficiência do ventrículo *esquerdo* – seja devido à disfunção diastólica ou sistólica – leva ao ***edema pulmonar***, que consiste no acúmulo de líquido dentro dos espaços intersticiais do pulmão ou nos próprios espaços aéreos. Esse acúmulo de líquido compromete a troca gasosa dos pulmões. O motivo para esse acúmulo é que o

ventrículo esquerdo não consegue bombear o sangue no mesmo ritmo que o ventrículo direito, de modo que ocorre aumento no volume de sangue em todos os vasos pulmonares. O consequente ingurgitamento dos capilares pulmonares aumenta a pressão capilar acima de seu valor normalmente muito baixo, causando a ocorrência de filtração em uma velocidade maior do que a capacidade dos linfáticos de remover o líquido. Em geral, essa situação agrava-se à noite. Durante o dia, devido à postura ortostática do paciente, o líquido acumula-se nas pernas; em seguida, o líquido é lentamente absorvido de volta aos capilares quando o paciente se deita à noite, com consequente expansão do volume plasmático e formação de edema pulmonar.

Outro componente da resposta reflexa à insuficiência cardíaca, que é inicialmente benéfico, mas que, em última análise, torna-se mal adaptativo, é o aumento da resistência periférica total, que é mediado pelos impulsos dos neurônios simpáticos para as arteríolas e pela angiotensina II e vasopressina. Ao manter cronicamente a pressão arterial contra a qual o coração em falência deve bombear, essa resistência aumentada torna mais difícil o trabalho do coração em falência.

Um tratamento óbvio para a insuficiência cardíaca consiste em corrigir, se possível, a causa precipitante (p. ex., hipertensão). O **Quadro 12.12** fornece uma lista dos tipos de fármacos mais frequentemente utilizados no tratamento. Por fim, embora o transplante cardíaco seja frequentemente o tratamento de escolha, a escassez de doadores, os custos elevados e os desafios dos cuidados pós-operatórios fazem com que seja uma opção possível apenas para um número muito pequeno de pacientes. Muita pesquisa também está sendo direcionada para o desenvolvimento de corações artificiais, embora o sucesso obtido tenha sido limitado até o momento.

Quadro 12.12	Tipos de fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca.
Diuréticos: aumentam a excreção urinária de sódio e de água (Capítulo 14). Eliminam o acúmulo excessivo de líquido que contribui para o edema e/ou o agravamento da função miocárdica.	
Fármacos cardíacos inotrópicos: intensificam as vias dos receptores beta-adrenérgicos e fármacos como os digitálicos, que aumentam a contratilidade ventricular por meio de aumento da concentração citosólica de Ca21 nas células miocárdicas, podendo aumentar o débito cardíaco a curto prazo. Entretanto, o uso desses fármacos é atualmente controverso, visto que, apesar de produzirem melhora evidente dos sintomas de insuficiência cardíaca, eles não prolongam a vida e, em alguns estudos, parecem até mesmo encurtá-la.	
Fármacos vasodilatadores: reduzem a resistência periférica total e, portanto, a pressão arterial (pós-carga) contra a qual o coração em falência bombeia. Alguns inibem um componente da via nervosa simpática para as arteríolas (bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos), enquanto outros bloqueiam a formação de angiotensina II (inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA], ver Capítulo 14). Além disso, os inibidores da ECA impedem ou revertem o remodelamento mal adaptativo do miocárdio que é mediado pelas concentrações plasmáticas elevadas de angiotensina II na insuficiência cardíaca.	
Bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos: bloqueiam os principais receptores adrenérgicos no miocárdio. O mecanismo pelo qual essa ação melhora a insuficiência cardíaca não é conhecido. É possível prever que essa ação, ao bloquear aumentos da contratilidade cardíaca induzidos pelo simpático, seria contraproducente (observe que os agonistas-beta são algumas vezes usados, o que é mais intuitivo). Uma hipótese aventada é o que o excesso de estimulação simpática do coração produzido de modo reflexo pela diminuição do débito cardíaco na insuficiência cardíaca pode causar uma elevação excessiva na concentração citosólica de Ca21, o que levaria à apoptose e necrose das células; isso seria evitado pelos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos.	

12.21 Miocardiopatia hipertrófica

A **miocardiopatia hipertrófica** é uma condição que frequentemente leva à insuficiência cardíaca. Trata-se de uma das doenças cardíacas hereditárias mais comuns, que ocorre em cerca de uma em cada 500 pessoas. Como o próprio nome sugere, caracteriza-se por um aumento da espessura do músculo cardíaco, em particular do septo interventricular e da parede do ventrículo esquerdo. Juntamente com o espessamento da parede, há uma perturbação no arranjo ordenado dos miócitos e das células de condução dentro das paredes. O espessamento do septo interfere na ejeção de sangue através da valva da aorta, particularmente durante o exercício, o que pode impedir o aumento do débito cardíaco suficiente para atender às necessidades metabólicas dos tecidos. O próprio coração é comumente uma vítima dessa redução do fluxo sanguíneo, e um dos sintomas que pode constituir um sinal de alerta precoce é a dor torácica associada (***angina de peito*** ou, mais comumente, angina). Além disso, o desarranjo da via de condução pode levar a arritmias perigosas e, algumas vezes, fatais. Muitos indivíduos com essa doença não apresentam sintomas, de modo que ela pode passar despercebida até progredir para um estágio avançado. Por esses motivos, a miocardiopatia hipertrófica constitui mais frequentemente a causa na rara circunstância de morte cardíaca súbita e inesperada em um atleta jovem. Se ela progredir sem tratamento, pode levar à insuficiência cardíaca, com todas as consequências anteriormente discutidas. Embora os mecanismos pelos quais esse processo patológico se desenvolve não estejam totalmente elucidados, foi constatado que as mutações genéticas que a causam envolvem principalmente proteínas do sistema contrátil, incluindo a miosina, a troponina e a tropomiosina. Dependendo da gravidade do distúrbio por ocasião de sua identificação, o tratamento consiste na administração de fármacos para prevenção das arritmias, reparo cirúrgico do septo e da valva ou transplante cardíaco.

12.22 Doença arterial coronariana e ataques cardíacos (infarto do miocárdio)

Vimos que o miocárdio não extrai oxigênio nem nutrientes do sangue dentro dos átrios e dos ventrículos, mas depende de seu próprio suprimento sanguíneo através das artérias coronárias. Na ***doença arterial coronariana***, a ocorrência de alterações em uma ou mais das artérias coronárias provoca um fluxo sanguíneo insuficiente (***isquemia***) para o coração. O resultado pode consistir em lesão miocárdica na região afetada ou até mesmo em morte dessa porção do coração – ***infarto do miocárdio*** ou ***ataque cardíaco***. Muitos pacientes com doença arterial coronariana sofrem episódios transitórios recorrentes de fluxo sanguíneo coronário inadequado e angina, habitualmente durante um esforço ou tensão emocional, antes de finalmente sofrer infarto do miocárdio.

Os sintomas de infarto do miocárdio incluem dor torácica prolongada, que frequentemente se irradia para o braço esquerdo, náuseas, vômitos, sudorese, fraqueza e dispneia. O diagnóstico é estabelecido por alterações do ECG típicas do infarto e pela detecção de proteínas musculares cardíacas específicas no plasma. Essas proteínas passam para o sangue quando o músculo é lesionado; as detectadas com mais frequência são a isoforma miocárdica específica da enzima creatinoquinase e a troponina cardíaca.

Cerca de 1,1 milhão de norte-americanos sofre infarto do miocárdio novo ou recorrente a cada ano, e mais de 40% deles morrem em consequência dele. As mortes cardíacas súbitas durante o infarto do miocárdio são causadas principalmente por ***fibrilação ventricular***, uma anormalidade na condução dos impulsos desencadeada nas células miocárdicas lesionadas. Esse padrão de condução resulta em contrações ventriculares totalmente descoordenadas, que são ineficazes na produção do fluxo sanguíneo. (Observe que a fibrilação ventricular é habitualmente fatal, enquanto a fibrilação atrial, conforme já descrito neste capítulo, geralmente provoca apenas problemas cardíacos menores.) Uma pequena fração de indivíduos com fibrilação ventricular pode ser salva se forem aplicados procedimentos de reanimação de emergência imediatamente após o ataque. Esse tratamento consiste em ***reanimação cardiopulmonar*** **(*RCP*),** que consiste em uma série repetida de compressões torácicas, algumas vezes acompanhadas de respirações boca a boca, que fazem circular um pequeno volume de sangue oxigenado para o encéfalo, o coração e outros órgãos vitais quando o coração deixa de bater. A RCP é então seguida de tratamento definitivo, incluindo ***desfibrilação***, um procedimento em que uma corrente elétrica é passada através do coração para tentar interromper a atividade elétrica anormal que está causando a fibrilação. Na atualidade, os ***desfibriladores eletrônicos automáticos*** **(*DEA*)** são comumente encontrados em locais públicos. Esses dispositivos fazem com que o auxílio a vítimas de fibrilação ventricular em tempo hábil seja relativamente simples.

Causas e prevenção

A principal causa de doença arterial coronariana é a presença de aterosclerose nesses vasos **(Figura 12.69)**. A ***aterosclerose*** é uma doença das artérias, caracterizada por espessamento da porção da parede do vaso arterial mais próxima do lúmen por placas constituídas de (1) grandes números de células, incluindo células musculares lisas, macrófagos (derivados dos monócitos do sangue) e linfócitos; (2) depósitos de colesterol e outras substâncias gordurosas, tanto dentro das células quanto no meio extracelular; e (3) camadas densas de matriz de tecido conjuntivo. Essas placas ateroscleróticas constituem uma das causas da arteriosclerose relacionada com o envelhecimento.

A aterosclerose reduz o fluxo sanguíneo coronário por meio de vários mecanismos. As células musculares extras e vários depósitos na parede fazem protrusão no lúmen do vaso e aumentam a resistência ao fluxo. Além disso, células endoteliais disfuncionais na área aterosclerótica liberam vasoconstritores em excesso (p. ex., endotelina 1) e quantidades mais baixas do que o normal de vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclina). Esses processos são progressivos e, algumas vezes, levam finalmente a uma oclusão completa. Todavia, a oclusão total é habitualmente causada pela formação de um coágulo sanguíneo (***trombose coronária***) na artéria aterosclerótica estreitada, desencadeando o infarto do miocárdio.

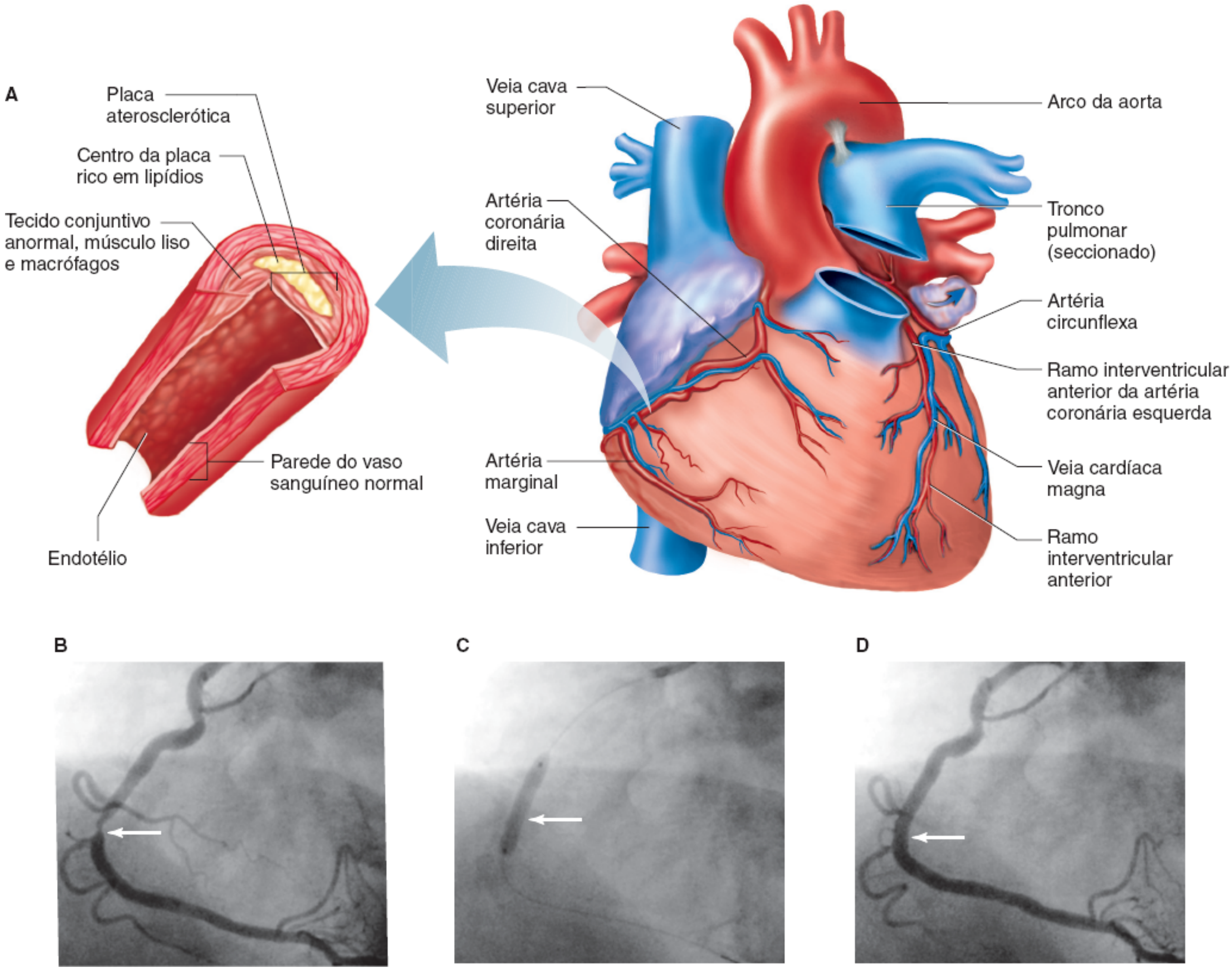


Figura 12.69 Doença arterial coronária e seu tratamento. **A.** Vista anterior do coração, mostrando os principais vasos coronários. O detalhe mostra o estreitamento devido a uma placa aterosclerótica. **B.** A angiografia com meio de contraste, realizada com a injeção de corante radiopaco, mostra uma oclusão significativa da artéria coronária direita (seta). **C.** Um fio-guia é utilizado para posicionar e insuflar um balão preenchido de corante na região estreita, e um *stent* de malha é inserido. **D.** O sangue flui livremente através da região anteriormente estreitada após o procedimento.

Os processos que levam à aterosclerose são complexos e ainda não estão totalmente elucidados. É provável que a lesão seja iniciada por agentes que danificam o endotélio e o músculo liso subjacente, levando a uma resposta inflamatória e proliferativa, que pode ser inicialmente protetora, mas que acaba se tornando excessiva.

O tabagismo, as concentrações sanguíneas elevadas de certos tipos de colesterol e do aminoácido homocisteína, a hipertensão, o diabetes melito, a obesidade, o estilo de vida sedentário e o estresse são, todos eles, fatores de risco que podem aumentar a incidência e a gravidade do processo aterosclerótico e da doença arterial coronariana. Por conseguinte, os esforços para prevenção focalizam em eliminar ou minimizar esses fatores de risco por meio de modificações no estilo de vida e/ou uso de medicamentos. De certo modo, a menopausa também pode ser considerada como um fator de risco para a doença arterial coronária, visto que a incidência de ataques cardíacos em mulheres é muito baixa até a ocorrência de menopausa.

Alguma palavras sobre o exercício se fazem necessárias aqui, devido a uma certa confusão. Embora seja verdade que uma súbita série de atividade física intensa possa algumas vezes desencadear um infarto do miocárdio, o risco é acentuadamente reduzido em indivíduos que praticam atividade física regular. O risco global de ataque cardíaco em qualquer momento pode ser reduzido em até 35 a 55% mantendo-se um estilo de vida ativo, em lugar de sedentário. Em geral, quanto mais exercício praticar, melhor o efeito protetor; entretanto, qualquer exercício é melhor do que nenhum. Por exemplo, até mesmo uma caminhada a passos moderados, 3 a 4 vezes/semana, proporciona benefício significativo.

O exercício regular é protetor contra os ataques cardíacos por uma variedade de motivos. Entre outras coisas, o exercício induz (1) diminuição da demanda de oxigênio do miocárdio, devido a uma redução da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso; (2) aumento do diâmetro das artérias coronárias; (3) diminuição da gravidade da hipertensão e do diabetes melito, dois fatores de risco importantes da aterosclerose; (4) diminuição da concentração plasmática total de colesterol, com elevação simultânea na concentração plasmática da lipoproteína transportadora do colesterol “bom” (HDL, discutida no Capítulo 16); (5) tendência diminuída do sangue a coagular e melhora da capacidade do corpo de dissolver os coágulos sanguíneos; e (6) melhor controle do nível de glicemia, devido a um aumento da sensibilidade ao hormônio insulina (ver Capítulo 16).

A nutrição também pode ajudar a proteger o indivíduo contra ataques cardíacos. A redução do consumo de gordura saturada (um tipo presente em quantidade abundante na carne vermelha) e o consumo regular de frutas, vegetais, cereais integrais e peixe podem ajudar a reduzir a concentração de colesterol "ruim" (LDL, discutido no Capítulo 16) no sangue. Essa forma de colesterol contribui para o acúmulo de placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos. O uso de suplementos como o ácido fólico (uma vitamina B; também denominado folato ou folacina) também pode ser protetor, neste caso devido ao fato de o ácido fólico ajudar a reduzir a concentração sanguínea do aminoácido homocisteína, um dos fatores de risco para ataques cardíacos. A homocisteína é um intermediário no metabolismo da metionina e da cisteína. Em quantidades aumentadas, a homocisteína exerce vários efeitos pró-ateroscleróticos, incluindo lesão do endotélio dos vasos sanguíneos. O ácido fólico está envolvido em uma reação metabólica que diminui a concentração plasmática de homocisteína.

Por fim, existe a questão do álcool e da doença arterial coronária. Em muitos estudos, foi constatado que o consumo moderado de álcool – vinho tinto, em particular – reduz o risco de morte por ataque cardíaco. O aumento observado na concentração de HDL e a inibição da formação de coágulos sanguíneos que resultam do consumo de baixas doses de álcool provavelmente contribuem para esse efeito. Todavia, o álcool – particularmente em doses mais altas – aumenta a probabilidade de morte precoce por uma variedade de outras doenças (câncer e cirrose do fígado, por exemplo) e acidentes. Devido a esses complexos efeitos sobre a saúde e ao potencial de desenvolver dependência de álcool (ver Quadro 8.4), os médicos não recomendam que os pacientes comecem a consumir álcool pelos seus benefícios à saúde. Para os que consomem álcool, a recomendação é não ultrapassar uma dose padrão por dia. (Uma dose padrão é de aproximadamente 350 mℓ de cerveja, 150 mℓ de vinho ou 45 mℓ de bebida destilada de grau 80.)

Terapia farmacológica

Vários fármacos podem ser usados para a prevenção e o tratamento da angina e da doença arterial coronária. Por exemplo, os fármacos vasodilatadores, como a ***nitroglicerina*** (que é um vasodilatador em virtude de sua conversão em óxido nítrico no corpo), ajudam a dilatar as artérias coronárias e as arteríolas e veias sistêmicas. O efeito arteriolar reduz a resistência periférica total, diminuindo, assim, a pressão arterial e o trabalho realizado pelo coração para a ejeção do sangue. A dilatação venosa, ao diminuir a pressão venosa, diminui o retorno venoso e, portanto, o estiramento do ventrículo e a sua necessidade de oxigênio durante a contração subsequente. Além disso, os fármacos que bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos são utilizados para reduzir a pressão arterial em indivíduos com hipertensão. Esses fármacos reduzem o trabalho do miocárdio e o débito cardíaco ao inibir o efeito dos neurônios simpáticos sobre a frequência cardíaca e a contratilidade. Os fármacos que evitam ou revertem a coagulação dentro de poucas horas após a sua ocorrência também são de suma importância no tratamento (e prevenção) de ataques cardíacos. O uso desses fármacos, incluindo o ácido acetilsalicílico, será descrito na Seção F deste capítulo. Por fim, dispõe-se de uma variedade de fármacos que diminuem os níveis plasmáticos de colesterol ao influenciar uma ou mais vias metabólicas do colesterol (Capítulo 16). Por exemplo, um grupo de fármacos, algumas vezes designados como "estatinas", interfere em uma enzima crítica envolvida na síntese hepática de colesterol.

Intervenções

Existem várias intervenções para a doença arterial coronária após a identificação de uma área de estreitamento ou oclusão por angiografia cardíaca (descrita anteriormente neste capítulo). A ***angioplastia coronária com balão*** envolve a passagem de um cateter com um balão em sua extremidade dentro da artéria ocluída e, em seguida, a expansão do balão (**Figura 12.69A**). Esse procedimento aumenta o lúmen ao distender o vaso e fragmentar os depósitos teciduais anormais. Em geral, ela é acompanhada da colocação de ***stents coronários*** no vaso coronário estreitado ou ocluído (**Figura 12.69D**). Os *stents* são tubos feitos de malha de aço inoxidável, que proporcionam uma armação para o vaso de modo a abri-lo e mantê-lo aberto. Os pesquisadores estão testando *stents* feitos de um polímero biodegradável endurecido, que é absorvido depois de 6 meses a 1 ano. Um tratamento cirúrgico é a ***cirurgia de revascularização do miocárdio***, em que um novo vaso é fixado através de uma área da artéria coronária ocluída. Com frequência, o novo vaso é uma veia retirada de alguma parte do corpo do paciente.

Acidente vascular encefálico e AIT

A aterosclerose não ataca apenas os vasos coronários. Muitas artérias do corpo estão sujeitas a esse mesmo processo de oclusão, e toda vez que a aterosclerose torna-se grave, os sintomas resultantes refletem a diminuição do fluxo sanguíneo para a área específica. Por exemplo, a oclusão de uma artéria cerebral, devido a aterosclerose e sua coagulação sanguínea associada, pode causar acidente vascular encefálico. Os indivíduos com vasos cerebrais ateroscleróticos também podem sofrer déficits neurológicos reversíveis, conhecidos como ***ataques isquêmicos transitórios*** (***AIT***) que duram alguns minutos a horas, sem na verdade sofrer acidente vascular encefálico nessa ocasião.

Por fim, observe que tanto os infartos do miocárdio quanto os acidentes vasculares encefálicos em consequência de oclusão podem ocorrer quando um fragmento de um coágulo sanguíneo ou de depósito de gordura se desprende e, em seguida, aloja-se em outra parte, bloqueando por completo um vaso de menor calibre. O fragmento é denominado ***êmbolo***, e o processo é conhecido como ***embolia***. Ver o Capítulo 19 para mais informações sobre as embolias.

SEÇÃO E | RESUMO

Hemorragia e outras causas de hipotensão

I. As respostas fisiológicas à hemorragia estão resumidas nas Figuras 12.55, 12.59, 12.61 e 12.62.
II. A hipotensão pode ser causada pela perda de líquidos corporais, por disfunção cardíaca, emoções fortes e por liberação de substâncias químicas vasodilatadoras.
III. O choque é uma situação em que o fluxo sanguíneo para os tecidos é baixo o suficiente para danificá-los.

Postura ortostática

I. Na postura ortostática, a gravidade que atua sobre colunas contínuas de sangue reduz o retorno venoso ao aumentar as pressões vasculares nas veias e nos capilares dos membros.
   a. O aumento da pressão venosa distende as veias, causando acúmulo venoso, e a elevação da pressão capilar provoca aumento da filtração para fora dos capilares.
   b. Esses efeitos são reduzidos ao máximo pela contração dos músculos esqueléticos nas pernas.

Exercício

I. As alterações cardiovasculares que ocorrem no exercício do tipo resistência estão ilustradas nas Figuras 12.64, 12.65 e 12.67.
II. As alterações devem-se à hiperemia ativa nos músculos cardíacos em exercício e no coração; ao aumento do efluxo simpático para o coração, arteríolas e veias; e à diminuição do efluxo parassimpático para o coração.
III. O aumento do débito cardíaco depende não apenas das influências autônomas sobre o coração, mas também de fatores que ajudam a aumentar o retorno venoso.
IV. O treinamento pode aumentar o consumo máximo de oxigênio de um indivíduo ao aumentar o volume sistólico máximo e, portanto, o débito cardíaco.

Hipertensão

I. A hipertensão é habitualmente causada por um aumento da resistência periférica total em consequência do aumento da vasoconstrição arteriolar.
II. Mais de 90% dos casos de hipertensão são denominados *hipertensão primária,* o que significa que a causa específica do aumento da vasoconstrição arteriolar não é conhecida. Entretanto, a obesidade, o consumo excessivo de sal e uma variedade de outros fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento da hipertensão.

Insuficiência cardíaca

I. Pode ocorrer insuficiência cardíaca em consequência de disfunção diastólica ou sistólica; em ambos os casos, o débito cardíaco torna-se inadequado.
II. Isso leva à retenção de líquido pelos rins e à formação de edema, devido a um aumento da pressão capilar.
III. Pode ocorrer edema pulmonar quando há falência do ventrículo esquerdo.

Miocardiopatia hipertrófica

I. A miocardiopatia hipertrófica é uma doença causada por mutações genéticas em genes que codificam proteínas contráteis cardíacas.
II. A miocardiopatia hipertrófica resulta em espessamento da parede ventricular esquerda e do septo e em perturbação do arranjo organizado dos miócitos e das células de condução.
III. Se não for tratada com sucesso, pode resultar em morte súbita por arritmia ou insuficiência cardíaca.

Doença arterial coronária e ataques cardíacos (infarto do miocárdio)

I. O fluxo sanguíneo coronário insuficiente pode causar lesão do coração.
II. A morte súbita por ataque cardíaco (infarto do miocárdio) é habitualmente causada por fibrilação ventricular.
III. A principal causa de redução do fluxo sanguíneo coronário é a aterosclerose, uma doença oclusiva das artérias.
IV. Os indivíduos podem sofrer ataques intermitentes de angina de peito sem na realidade sofrer infarto do miocárdio por ocasião da dor.
V. A aterosclerose também pode causar acidentes vasculares encefálicos e sintomas de fluxo sanguíneo inadequado em outras áreas.
VI. A incidência de doença arterial coronária é reduzida pelo exercício, por uma boa nutrição e pelo abandono do tabagismo.
VII. Os tratamentos para a doença arterial coronária consistem em fármacos que dilatam os vasos sanguíneos, reduzem a pressão arterial e impedem a coagulação sanguínea. A angioplastia com balão e a cirurgia de revascularização do miocárdio são tratamentos cirúrgicos.

SEÇÃO E | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Desenhe um fluxograma ilustrando a compensação reflexa para hemorragia.
2. O que ocorre com o volume plasmático e o volume de líquido intersticial após uma hemorragia?

3. O que causa hipotensão durante uma resposta alérgica intensa?
4. Como a gravidade influencia o volume sanguíneo efetivo?
5. Descreva o papel da bomba do músculo esquelético na redução da filtração capilar.
6. Cite as alterações direcionais que ocorrem durante o exercício para as variáveis cardiovasculares relevantes. Quais são os mecanismos eferentes específicos que produzem essas alterações?
7. Que fatores aumentam o retorno venoso durante o exercício?
8. Faça um diagrama do controle do efluxo autônomo durante o exercício.
9. Qual é o fator cardiovascular limitante no exercício de resistência?
10. Que alterações ocorrem na função cardíaca em repouso e durante o exercício como resultado do treinamento de resistência?
11. Qual é a anormalidade na maioria dos casos de hipertensão estabelecida? De que maneira o consumo excessivo de sal contribui?
12. Explique como a retenção de líquido pode ajudar a restaurar o volume sistólico na insuficiência cardíaca.
13. Como a insuficiência cardíaca leva à formação de edema nos leitos vasculares pulmonares e sistêmicos?
14. Cite os principais fatores de risco para a aterosclerose.
15. Descreva as modificações no estilo de vida que podem ajudar a evitar a doença arterial coronariana.
16. Cite algumas formas de tratamento da doença arterial coronariana.

SEÇÃO 9 | TERMOS-CHAVE

12.18 Exercício

Consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}_{O_2}$ máx.)

SEÇÃO E | TERMOS CLÍNICOS

12.16 Hemorragia e outras causas de hipotensão

Choque
Choque cardiogênico
Choque hipovolêmico
Choque por baixa resistência
Hipotensão
Síncope vasovagal

12.19 Hipertensão

Acidente vascular encefálico
Bloqueadores dos canais de cálcio
Bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos
Diuréticos
Hipertensão
Hipertensão primária
Hipertensão renal
Hipertensão secundária
Hipertrofia ventricular esquerda
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)

12.20 Insuficiência cardíaca

Bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos
Digitálicos
Disfunção diastólica
Disfunção sistólica
Diuréticos
Edema pulmonar
Fármacos cardíacos inotrópicos
Fármacos vasodilatadores

Insuficiência cardíaca
Insuficiência cardíaca congestiva

12.21 Miocardiopatia hipertrófica

Angina de peito
Miocardiopatia hipertrófica

12.22 Doença arterial coronariana e ataques cardíacos (infarto do miocárdio)

Angioplastia coronária com balão
Ataque cardíaco
Ataques isquêmicos transitórios (AIT)
Aterosclerose
Cirurgia de revascularização do miocárdio
Desfibrilação
Desfibrilador eletrônico automático (DEA)
Doença arterial coronariana
Embolia
Êmbolo
Fibrilação ventricular
Infarto do miocárdio
Isquemia
Nitroglicerina
Reanimação cardiopulmonar (RCP)
Stents coronários
Trombose coronária

Seção E ■ Hemostasia | Prevenção da Perda de Sangue

O sangue foi anteriormente definido como uma mistura de componentes celulares em suspensão em um líquido denominado plasma. Nesta seção, iremos discutir os mecanismos complexos que impedem a perda de sangue após a ocorrência de lesão.

A interrupção do sangramento é conhecida como **hemostasia** (não confundir esta palavra com *homeostasia*). Os mecanismos hemostáticos são mais efetivos para lidar com lesões em pequenos vasos – arteríolas, capilares e vênulas, que constituem as fontes mais comuns de sangramento na vida diária. Por outro lado, o corpo é habitualmente incapaz de controlar o sangramento de uma artéria de calibre médio ou grande. O sangramento venoso leva a uma perda de sangue menos rápida, visto que as veias possuem baixa pressão. Com efeito, a diminuição da pressão hidrostática induzida pela elevação da parte onde está ocorrendo sangramento acima do nível do coração pode interromper a hemorragia de uma veia. Além disso, se o sangramento venoso for interno, o acúmulo de sangue nos tecidos pode aumentar a pressão intersticial o suficiente para eliminar o gradiente de pressão necessário para a perda continuada de sangue. O acúmulo de sangue nos tecidos que pode ocorrer em consequência de sangramento de qualquer tipo de vaso é conhecido como ***hematoma***.

Quando um vaso sanguíneo é seccionado ou lesionado, a sua resposta inerente imediata consiste em constrição. O mecanismo não está totalmente elucidado, porém envolve com mais probabilidade alterações nas substâncias vasodilatadoras e constritoras locais, que são liberadas pelas células endoteliais e pelas células sanguíneas (ver Figura 12.39). Essa resposta de curta duração lentifica o fluxo de sangue na área afetada. Além disso, essa constrição comprime as superfícies endoteliais opostas do vaso, e esse contato induz uma aderência capaz de mantê-las "coladas" uma à outra.

Entretanto, o fechamento permanente do vaso por meio de constrição e aderência de contato só ocorre nos vasos muito pequenos da microcirculação, e o estancamento do sangramento depende, em última análise, de dois outros processos interdependentes que ocorrem em rápida sucessão: (1) formação de um tampão plaquetário e (2) coagulação sanguínea (formação de coágulo). As plaquetas sanguíneas estão envolvidas em ambos os processos.

12.23 Formação do tampão plaquetário

A participação das plaquetas na hemostasia exige a sua aderência a uma superfície. A lesão de um vaso rompe o endotélio e expõe as fibras de colágeno do tecido conjuntivo subjacente. As plaquetas aderem ao colágeno, em grande parte por meio de um intermediário denominado **fator de von Willebrand (FvW)**, uma proteína plasmática secretada pelas células endoteliais e pelas plaquetas. Essa proteína liga-se às moléculas de colágeno expostas, modifica a sua conformação e torna-se capaz de ligar-se às plaquetas. Dessa maneira, o FvW forma uma ponte entre a parede do vaso lesionado e as plaquetas.

A ligação das plaquetas ao colágeno desencadeia a liberação do conteúdo das suas vesículas secretoras, que contêm uma variedade de agentes químicos. Muitos desses agentes, incluindo o difosfato de adenosina (ADP) e a serotonina, atuam localmente para induzir múltiplas alterações no metabolismo, no formato e nas proteínas de superfície das plaquetas, um processo denominado **ativação plaquetária.** Algumas dessas alterações induzem a aderência de novas plaquetas às antigas, um fenômeno de retroalimentação positiva denominado **agregação plaquetária,** que rapidamente forma um **tampão plaquetário** dentro do vaso.

Agentes químicos presentes dentro das vesículas secretoras das plaquetas não são os únicos estimuladores da ativação e agregação plaquetárias. A adesão das plaquetas induz rapidamente a síntese de **tromboxano A_2,** um membro da família dos eicosanoides, a partir do ácido araquidônico na membrana plasmática das plaquetas. O tromboxano A_2 é liberado no líquido extracelular e atua localmente para estimular ainda mais a agregação plaquetária e a liberação do conteúdo das suas vesículas secretoras **(Figura 12.70)**.

O fibrinogênio, uma proteína plasmática cuja função essencial na coagulação sanguínea é descrita na seção seguinte, também desempenha uma função crucial na agregação plaquetária produzida pelos fatores previamente descritos. O fibrinogênio desempenha essa tarefa por meio da formação de pontes entre as plaquetas que se agregam. Os receptores (locais de ligação) para o fibrinogênio na membrana plasmática das plaquetas tornam-se expostos e ativados durante a ativação plaquetária.

O tampão plaquetário pode obliterar por completo pequenas rupturas nas paredes dos vasos sanguíneos. Sua efetividade torna-se ainda maior em virtude de outra propriedade das plaquetas – a contração. As plaquetas contêm uma concentração muito elevada de actina e miosina (ver Capítulo 9), que são estimuladas a interagir nas plaquetas agregadas. Isso provoca compressão e fortalecimento do tampão plaquetário. (Quando ocorrem em um tubo de ensaio, essa contração e compressão são denominadas *retração do coágulo.*)

Enquanto o tampão está sendo formado e compactado, o músculo liso vascular do vaso lesionado é simultaneamente estimulado a se contrair (ver Figura 12.70), diminuindo, assim, o fluxo sanguíneo para a área e a pressão dentro do vaso lesionado. Essa vasoconstrição resulta da atividade plaquetária, visto que é mediada pelo tromboxano A_2 e por várias substâncias químicas contidas nas vesículas secretoras das plaquetas.

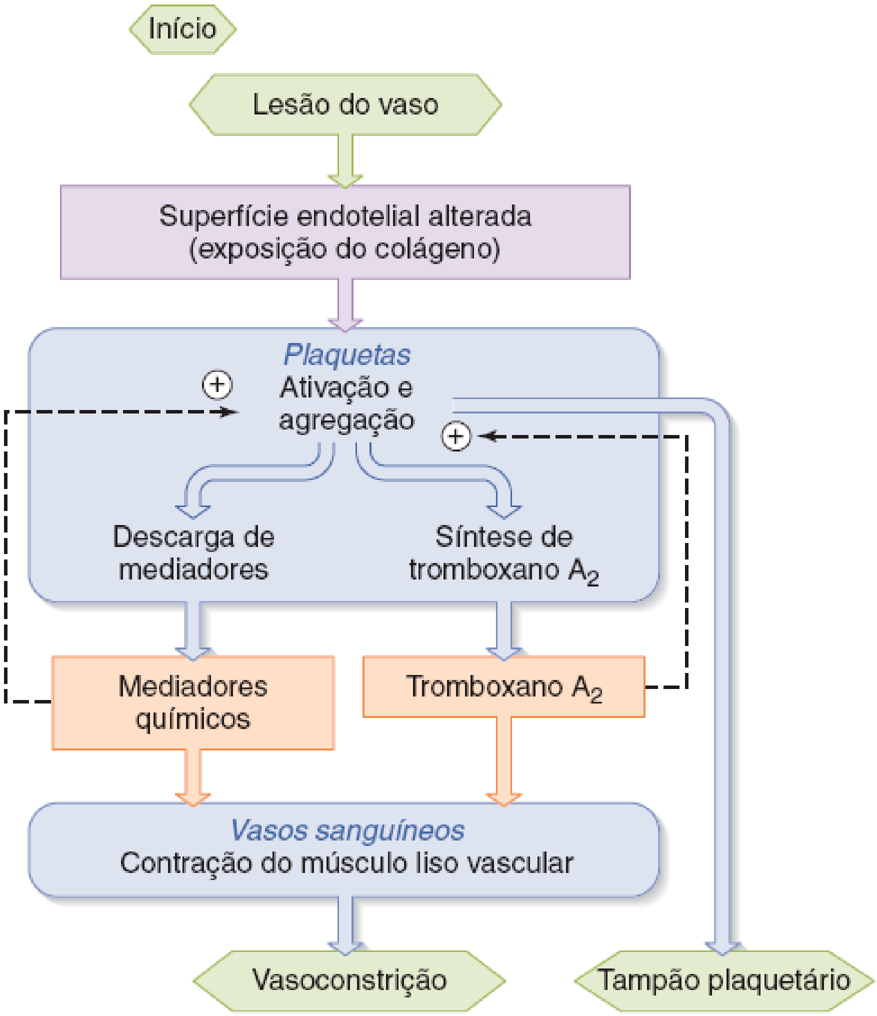


Figura 12.70 Sequência de eventos que levam a formação de um tampão plaquetário e vasoconstrição após a lesão de um vaso sanguíneo. Observe as duas alças de retroalimentação positiva nas vias.

Uma vez iniciado, por que o tampão plaquetário não se expande continuamente, espalhando-se a partir do endotélio lesionado para o endotélio intacto em ambas as direções? Uma razão importante envolve a capacidade das células endoteliais adjacentes, não lesionadas, de sintetizar e liberar o eicosanoide conhecido como **prostaciclina** (também denominada **prostaglandina I_2 [PGI_2]**), que é um inibidor profundo da agregação plaquetária. Por conseguinte, enquanto as plaquetas possuem as enzimas necessárias para produzir o tromboxano A_2 a partir do ácido araquidônico, as células endoteliais normais contêm enzima diferente, que converte os intermediários formados a partir do ácido araquidônico em prostaciclina, mas não em tromboxano A_2 **(Figura 12.71)**. Além da prostaciclina, as células endoteliais adjacentes também liberam **óxido nítrico**, que não apenas é um vasodilatador (ver Seção C deste capítulo), mas também um inibidor da adesão, ativação e agregação das plaquetas.

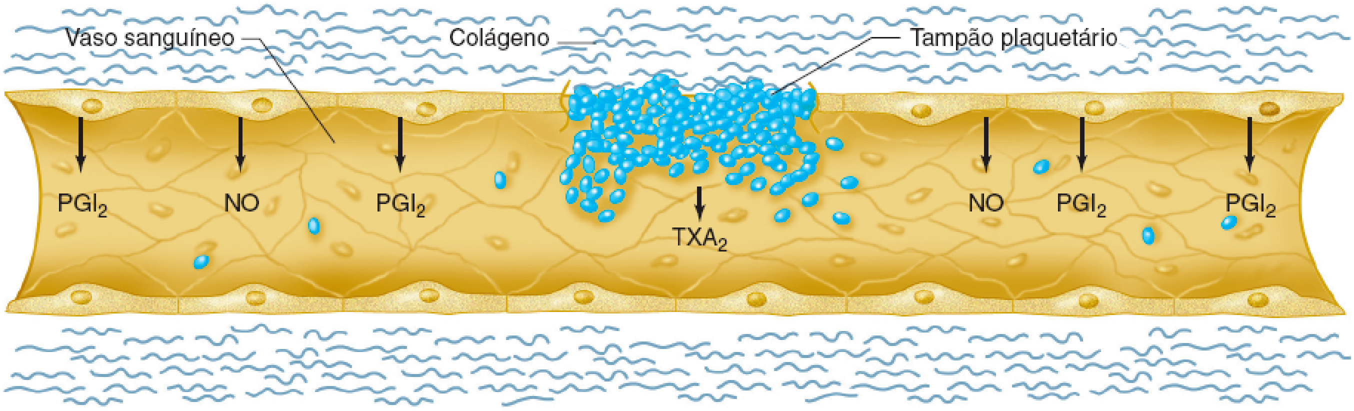


Figura 12.71 A prostaciclina (prostaglandina I_2 [PGI_2]) e o óxido nítrico (NO), ambos produzidos pelas células endoteliais, inibem a agregação plaquetária e, portanto, impedem a propagação da agregação plaquetária a partir de um local danificado. TXA_2 = tromboxano A_2.

O tampão plaquetário é formado muito rapidamente e constitui o principal mecanismo utilizado para selar as rupturas nas paredes dos vasos. Na seção seguinte, veremos que as plaquetas também são essenciais para o próximo evento hemostático de ocorrência mais lenta: a coagulação sanguínea.

12.24 Coagulação sanguínea | Formação do coágulo

A **coagulação sanguínea** refere-se à transformação do sangue em um gel sólido, denominado **coágulo** ou **trombo,** que consiste principalmente em um polímero proteico, conhecido como **fibrina**. A **coagulação** ocorre localmente ao redor do tampão plaquetário original e constitui a defesa hemostática dominante. Sua função consiste em sustentar e reforçar o tampão plaquetário e em solidificar o sangue que permanece no local da ferida.

A **Figura 12.72** fornece um resumo muito simplificado dos eventos que levam à coagulação. Esses eventos, assim como a agregação plaquetária, são iniciados quando a lesão de um vaso rompe o endotélio e permite o contato do sangue com o tecido subjacente. Esse contato desencadeia uma cascata de ativações químicas de ocorrência local. Em cada etapa da cascata, uma proteína plasmática inativa ou "fator" é convertida (ativada) em uma enzima proteolítica, que, em seguida, catalisa a produção da enzima seguinte na sequência. Cada uma dessas ativações resulta da clivagem de um pequeno fragmento peptídico originário do precursor da proteína plasmática inativa, expondo, desse modo, o local ativo da enzima. Entretanto, vários dos fatores proteicos plasmáticos, após a sua ativação, funcionam não como enzimas, mas como cofatores para as enzimas.

Para simplificar, a Figura 12.72 não fornece detalhes específicos sobre a cascata até o ponto-chave em que a proteína plasmática **protrombina** é convertida na enzima **trombina.** Em seguida, a trombina catalisa uma reação em que vários polipeptídios são clivados a partir das moléculas da grande proteína plasmática em forma de bastão, o fibrinogênio. Em seguida, os remanescentes do fibrinogênio ligam-se entre si para formar a fibrina. A fibrina, que inicialmente é uma rede frouxa de filamentos entrelaçados, é rapidamente estabelecida e reforçada pela formação enzimaticamente mediada de ligações cruzadas covalentes. Essa ligação química é catalisada por uma enzima conhecida como fator XIIIa, que é formado a partir da proteína plasmática, o fator XIII, em uma reação também catalisada pela trombina.

Por conseguinte, a trombina catalisa não apenas a formação de fibrina frouxa, mas também a ativação do fator XIII, que estabiliza a rede de fibrina. Entretanto, a trombina realiza ainda mais do que isso – ela exerce um profundo efeito de retroalimentação positiva sobre a sua própria formação. Esse efeito é exercido por meio da ativação de várias proteínas na cascata, bem como pela ativação das plaquetas. Por conseguinte, uma vez iniciada a formação da trombina, reações que levam à produção de uma quantidade muito maior de trombina são ativadas por essa trombina inicial. Utilizaremos esse fato crucial posteriormente quando descrevermos os detalhes específicos da cascata que levam à trombina.

No processo da coagulação, muitos eritrócitos e outras células são aprisionados na rede de fibrina **(Figura 12.73)**; entretanto, o componente essencial do coágulo é a fibrina, e a coagulação pode ocorrer na ausência de todos os elementos celulares, exceto as plaquetas. As plaquetas ativadas são essenciais, visto que várias das reações da cascata ocorrem sobre a superfície das

plaquetas. Conforme assinalado anteriormente, a ativação das plaquetas ocorre precocemente na resposta hemostática como resultado da adesão das plaquetas ao colágeno; todavia, além disso, a trombina é um importante estimulante da ativação plaquetária. A ativação faz com que as plaquetas exibam receptores específicos da membrana plasmática, que se ligam a vários dos fatores da coagulação, e isso possibilita a ocorrência das reações na superfície das plaquetas. As plaquetas ativadas também exibem fosfolipídios específicos, denominados **fator plaquetário (FP)**, que atua como cofator nas etapas mediadas pelos fatores da coagulação ligados.

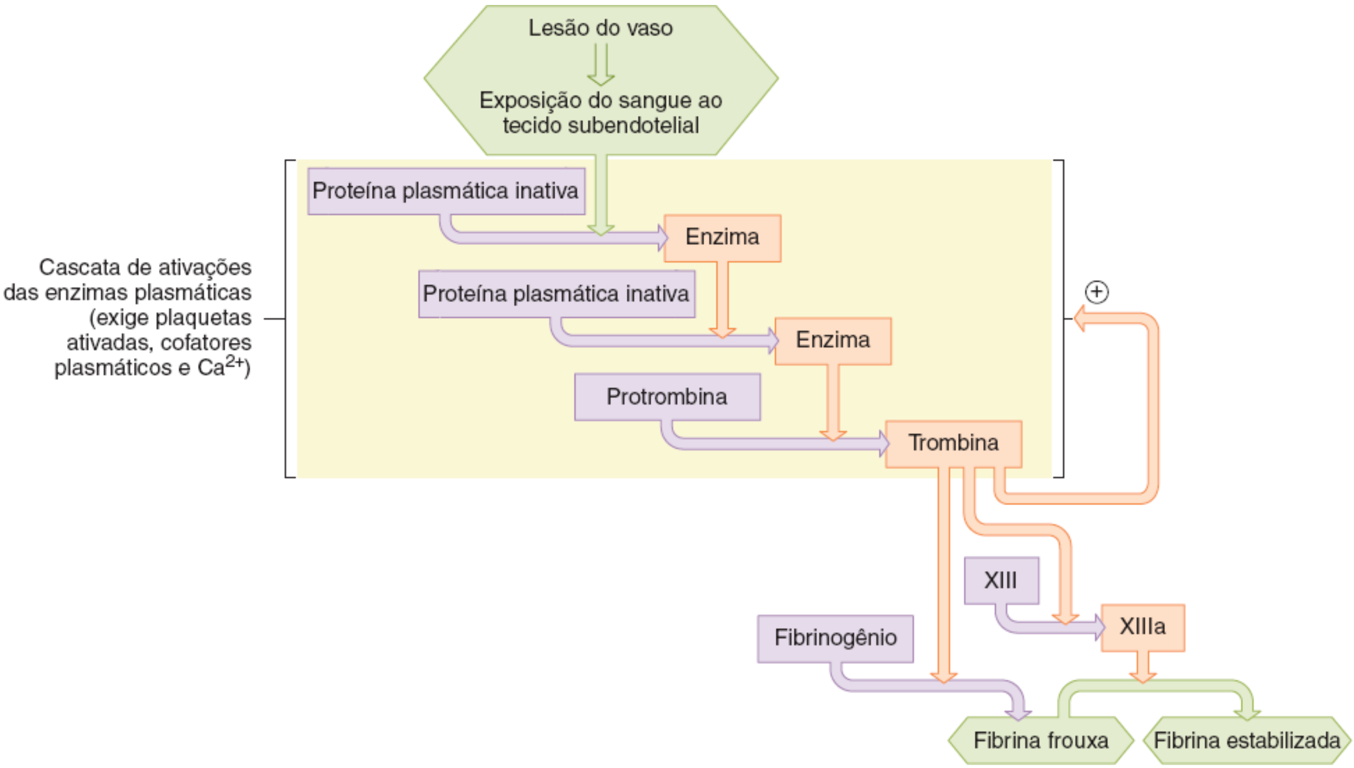


Figura 12.72 Diagrama simplificado da via da coagulação. A via que leva à trombina é indicada por duas ativações enzimáticas, porém a história é, na realidade, muito mais complexa (conforme mostrado na Figura 12.74). Observe que a trombina exerce três efeitos diferentes – a produção de fibrina, a ativação do fator XIII e uma retroalimentação positiva na cascata que leva à própria trombina.

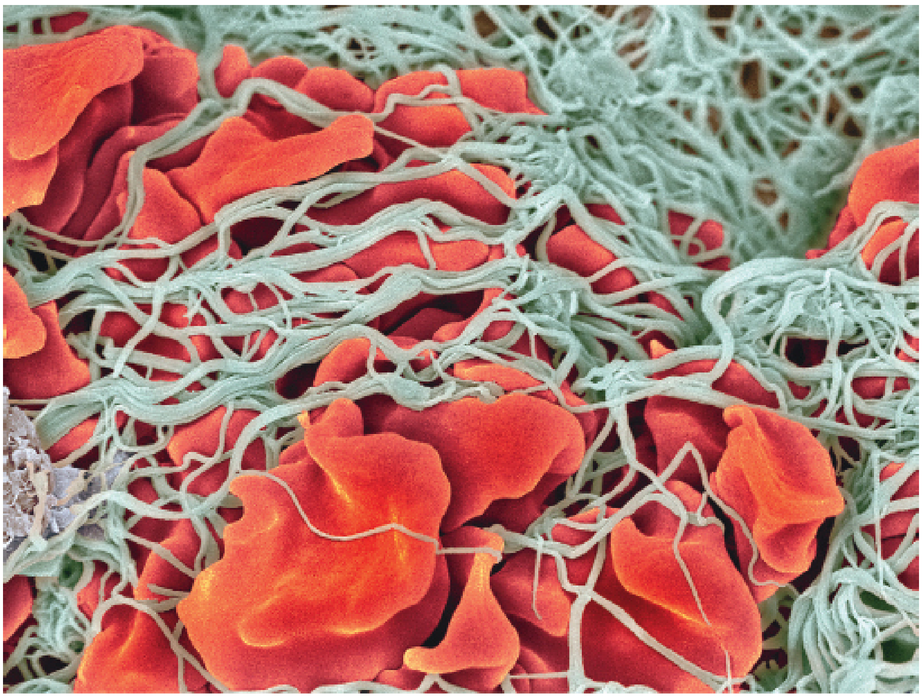


Figura 12.73 Micrografia eletrônica de varredura de eritrócitos emaranhados em fibrina.

Além dos fatores proteicos, o Ca^{2+} plasmático é necessário em várias etapas da cascata da coagulação. Entretanto, a concentração plasmática de Ca^{2+} nunca pode diminuir o suficiente para causar defeitos da coagulação, visto que ocorreria morte por paralisia muscular ou arritmias cardíacas antes que essas baixas concentrações fossem alcançadas.

Iremos apresentar agora os detalhes específicos das partes iniciais da cascata da coagulação – aquelas que vão desde a lesão vascular até a reação da protrombina-trombina. Essas reações iniciais consistem em duas vias aparentemente paralelas, que se fundem na etapa exatamente anterior à reação da protrombina-trombina. Todavia, em condições fisiológicas, as duas vias não são paralelas, mas, na realidade, são ativadas de modo sequencial, em que a trombina atua como ligação entre elas. Existem também vários pontos onde as duas vias interagem. Todavia, ficará mais claro se discutirmos em primeiro lugar as duas vias como se fossem separadas, considerando, em seguida, a sua verdadeira interação. Essas vias são denominadas (1) a **via intrínseca**, assim designada porque todos os elementos necessários para ela encontram-se no sangue; e (2) a **via extrínseca**, assim denominada devido à necessidade de um elemento celular localizado fora do sangue. A **Figura 12.74** será uma referência essencial para toda essa discussão. Além disso, o **Quadro 12.13** fornece uma lista de referência dos nomes e dos sinônimos das substâncias envolvidas nessas vias.

A primeira proteína plasmática na via intrínseca (parte superior à esquerda da Figura 12.74) é denominada fator XII. O fator XII pode ser ativado em fator XIIa quando entra em contato com certos tipos de superfícies, incluindo as fibras de colágeno que estão abaixo do endotélio lesionado. A ativação do fator XII em XIIa por contato é um processo complexo, que exige a participação de várias outras proteínas plasmáticas que não são mostradas na Figura 12.74. A ativação por contato também explica por que o sangue coagula quando é coletado do corpo e colocado em um tubo de ensaio. Isso não está relacionado com a exposição ao ar, mas ocorre pelo fato de a superfície de vidro atuar como colágeno, induzindo a mesma ativação do fator XII e agregação das plaquetas, como se fosse uma superfície de um vaso lesionado. Um revestimento de silicone retarda a coagulação ao reduzir os efeitos ativadores da superfície de vidro.

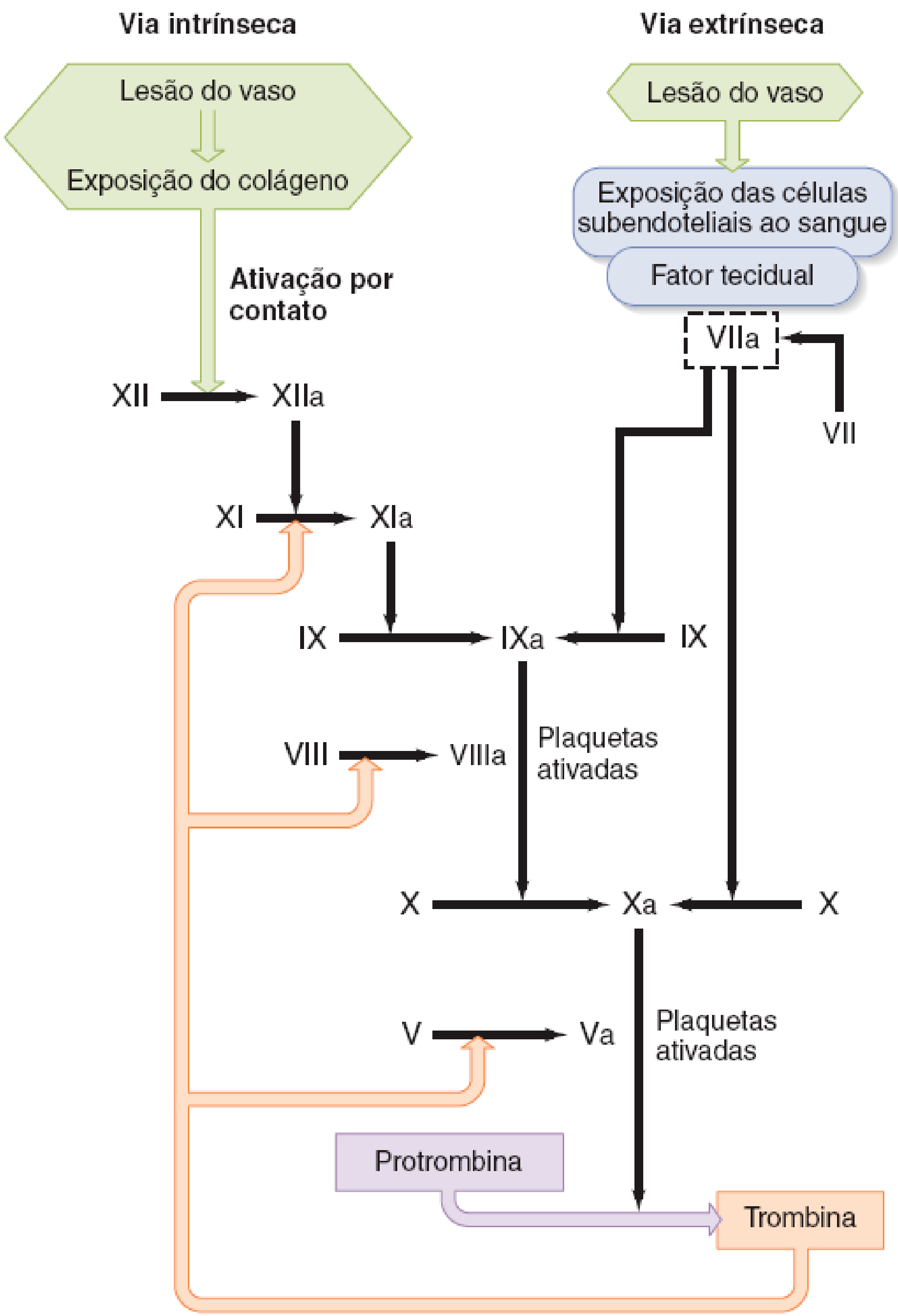


Figura 12.74 As duas vias da coagulação – intrínseca e extrínseca – fundem-se e podem levar à produção de trombina. Entretanto, na maioria das condições fisiológicas, o fator XII e a etapa de ativação por contato que começa na via intrínseca provavelmente desempenham pouca função no processo da coagulação. Por outro lado, a coagulação é iniciada unicamente pela via extrínseca, conforme descrito no texto. Você pode pensar que os fatores IX e X foram acidentalmente transpostos na via intrínseca, porém isto não é o caso; a sequência de ativação é realmente XI, IX e X. Para maior clareza, as funções do Ca^{2+} na coagulação não são mostradas.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que afetaria mais a coagulação sanguínea normal, uma mutação que bloqueasse a produção do fator da coagulação XII ou uma mutação que bloqueasse a produção de fator VII? (*Dica:* ver a descrição da via extrínseca na página seguinte.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Em seguida, o fator XIIa catalisa a ativação do fator XI e fator XIa, que ativa o fator IX em fator IXa. Este último fator ativa, então, o fator X em fator Xa, que é a enzima que converte a protrombina em trombina. Na Figura 12.74, observe que outra proteína plasmática – o fator VIIIa – atua como cofator (e não como enzima) na ativação do fator X mediada por fator IXa. A importância do fator VIII na coagulação é enfatizada pelo fato de que a doença ***hemofilia***, caracterizada por sangramento excessivo, é habitualmente causada pela ausência genética desse fator. (Em um número menor de casos, a hemofilia deve-se à ausência do fator IX.)

Quadro 12.13	Designações oficiais para os fatores da coagulação, juntamente com os sinônimos mais comumente usados.
Fator I (fibrinogênio)	
Fator Ia (fibrina)	
Fator II (protrombina)	
Fator IIa (trombina)	
Fator III (fator tecidual, tromboplastina tecidual)	
Fator IV (Ca^{2+})	
Os fatores V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII são as formas inativas desses fatores; para as formas ativas, acrescenta-se um "a" (p. ex., fator XIIa). Não existe nenhum fator VI	
Fator plaquetário (FP)	

Iremos descrever agora a via extrínseca para iniciar a cascata da coagulação (parte superior à direita da Figura 12.74). Essa via começa com uma proteína, denominada **fator tecidual,** que não é uma proteína plasmática. Na verdade, o fator tecidual localiza-se na membrana plasmática externa de várias células teciduais, incluindo fibroblastos e outras células nas paredes dos vasos sanguíneos fora do endotélio. O sangue é exposto a essas células subendoteliais quando a lesão do vaso rompe o revestimento endotelial. O fator tecidual presente nessas células liga-se, então, a uma proteína plasmática, o fator VII, que se torna ativado em VIIa. O complexo do fator tecidual e do fator VIIa sobre a membrana plasmática da célula tecidual catalisa, então, a ativação do fator X. Além disso, catalisa a ativação do fator IX, que pode então ajudar a ativar uma quantidade ainda maior de fator X por meio da via intrínseca.

Em resumo, a coagulação teoricamente pode ser iniciada pela ativação do fator XII ou pela produção do complexo fator tecidual-fator VIIa. As duas vias fundem-se no fator Xa, que catalisa então a conversão da protrombina em trombina, a qual catalisa a formação de trombina. Como mostra a Figura 12.74, a trombina também contribui para a ativação (1) dos fatores XI e VIII na via intrínseca e (2) do fator V, atuando o fator Va como um cofator para o fator Xa. A figura não mostra o fato de que a trombina também ativa as plaquetas.

Conforme assinalado anteriormente, em condições fisiológicas, as duas vias descritas são, na verdade, ativadas de modo sequencial. Para entender como esse processo funciona, vamos voltar à Figura 12.74; cubra coma mão a primeira parte da via intrínseca, de modo que possa eliminar a ativação do fator XII por contato e, em seguida, comece a descrição no parágrafo seguinte, na parte superior da via extrínseca na figura.

A via extrínseca, com o seu fator tecidual, constitui a maneira habitual de iniciar a coagulação no corpo, e o fator XII – o início da via intrínseca integral – normalmente desempenha pouca ou nenhuma função (diferentemente da iniciação da coagulação nos tubos de ensaio ou dentro do corpo em várias situações incomuns). Por conseguinte, a trombina é inicialmente produzida apenas pela via extrínseca. Entretanto, a quantidade de trombina é demasiado pequena para produzir uma coagulação adequada e sustentada. Entretanto, *é* grande o suficiente para desencadear os efeitos de retroalimentação positiva da trombina sobre a via intrínseca – a ativação dos fatores V, VIII e XI e das plaquetas. Isso é tudo o que é necessário para desencadear a via intrínseca, independentemente do fator XII. Em seguida, essa via produz as grandes quantidades de trombina que são necessárias

para que ocorra uma coagulação adequada. Por conseguinte, a via extrínseca, por meio da produção inicial de pequenas quantidades de trombina, fornece um meio de recrutar a via intrínseca mais potente, sem a participação do fator XII. Em essência, a trombina elimina a necessidade do fator XII. Além disso, a trombina não apenas recruta a via intrínseca, mas também facilita a própria etapa da protrombina-trombina por meio da ativação do fator V e das plaquetas.

Por fim, observe que o fígado contribui indiretamente para a coagulação (**Figura 12.75**); em consequência, os indivíduos portadores de doença hepática frequentemente apresentam graves problemas hemorrágicos. Em primeiro lugar, o fígado é o local de produção de muitos dos fatores da coagulação plasmáticos. Em segundo lugar, o fígado produz sais biliares (Capítulo 15), os quais são importantes para a absorção intestinal normal da substância lipossolúvel, a **vitamina K.** O fígado necessita dessa vitamina para produzir a protrombina e vários outros fatores da coagulação.

12.25 Sistemas anticoagulantes

Anteriormente, descrevemos como a liberação de prostaciclina e de óxido nítrico pelas células endoteliais inibe a agregação plaquetária. Como essa agregação é um precursor essencial da coagulação, esses agentes reduzem a magnitude e a extensão da coagulação. Todavia, além disso, o corpo possui mecanismos para limitar a própria formação de coágulo e para dissolver um coágulo após a sua formação. A presença de mecanismos que tanto favorecem quanto limitam a coagulação sanguínea fornece um bom exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

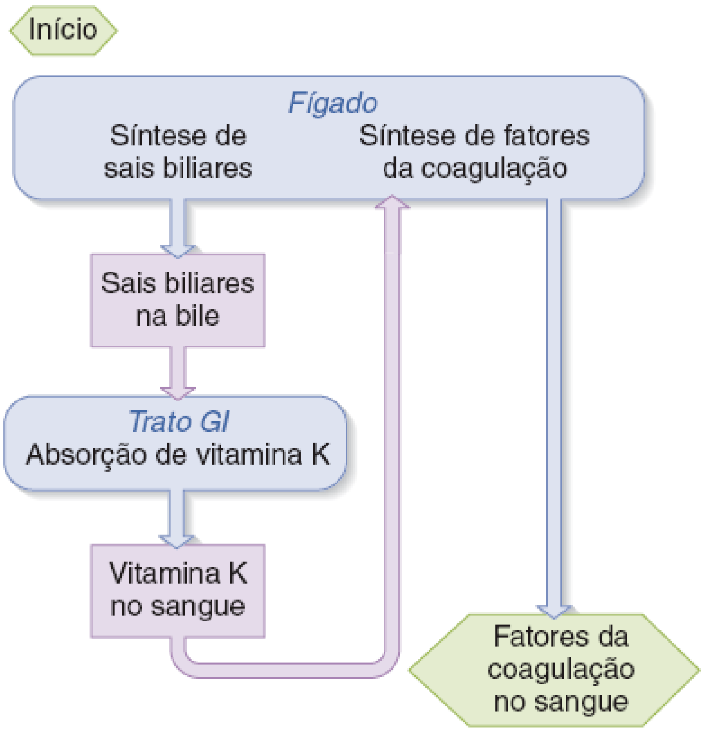


Figura 12.75 Papéis do fígado na coagulação sanguínea.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como o tratamento prolongado com antibióticos pode resultar no efeito colateral de comprometimento da coagulação sanguínea? (*Dica:* ler sobre a vitamina K no Capítulo 15.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Fatores que se opõem à formação do coágulo

Existem pelo menos três mecanismos diferentes que se opõem à formação de coágulos, ajudando, assim, a limitar esse processo e a impedir a sua disseminação excessiva. Defeitos em qualquer um desses mecanismos anticoagulantes naturais estão associados a um risco anormalmente alto de coagulação, uma condição denominada ***hipercoagulabilidade*** (ver Capítulo 19 para uma discussão do caso de um paciente com esse distúrbio).

O primeiro mecanismo anticoagulante atua durante a fase inicial da coagulação e utiliza a proteína plasmática, denominada **inibidor da via do fator tecidual (TFPI),** que é secretado principalmente pelas células endoteliais. Essa substância liga-se aos complexos fator tecidual-fator VIIa e inibe a capacidade desses complexos de gerar o fator Xa. Esse mecanismo anticoagulante é a razão pela qual a via extrínseca, por si só, pode produzir apenas pequenas quantidades de trombina.

O segundo mecanismo anticoagulante é desencadeado pela trombina. Conforme ilustrado na **Figura 12.76**, a trombina pode ligar-se a um receptor da célula endotelial, conhecido como **trombomodulina.** Essa ligação elimina todos os efeitos produtores de coagulação da trombina e faz com que a trombina ligada ligue-se a uma proteína plasmática específica, a **proteína C** (que deve ser distinguida da proteinoquinase C, Capítulo 5). A ligação à trombina ativa a proteína C, a qual, em combinação com outra proteína plasmática, inativa então os fatores VIIIa e Va. Anteriormente, vimos que a trombina ativa diretamente os fatores VIII e V quando o endotélio é lesionado, e agora veremos que ela os inativa indiretamente por meio da proteína C em áreas onde o endotélio está intacto. O **Quadro 12.14** fornece um resumo dos efeitos – tanto estimulantes quanto inibitórios – da trombina sobre as vias da coagulação.

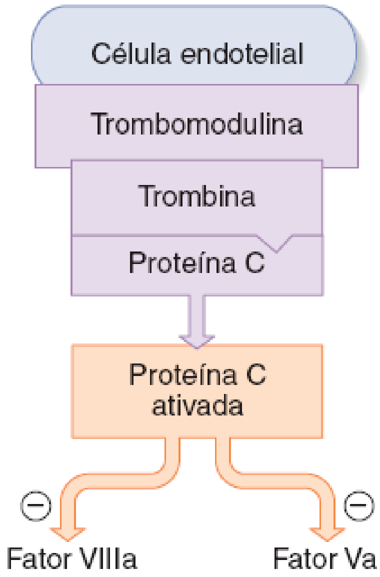


Figura 12.76 A trombina inativa indiretamente os fatores VIIIa e Va por meio da proteína C. Para ativar a proteína C, a trombina precisa, em primeiro lugar, ligar-se a um receptor de trombina, a trombomodulina, nas células endoteliais. Essa ligação também elimina os efeitos procoagulantes da trombina. O símbolo indica a inativação dos fatores Va e VIIIa.

Quadro 12.14	Ações da trombina.
Procoagulante	Cliva o fibrinogênio em fibrina
	Ativa os fatores da coagulação XI, VIII, V e XIII
	Estimula a ativação das plaquetas
Anticoagulante	Ativa a proteína C, que inativa os fatores da coagulação VIIIa e Va

Um terceiro mecanismo anticoagulante de ocorrência natural é uma proteína plasmática, denominada **antitrombina III,** que inativa a trombina e vários outros fatores da coagulação. A atividade da antitrombina III é acentuadamente aumentada quando ela se liga à **heparina**, uma substância presente na superfície das células endoteliais. A antitrombina III impede a disseminação do coágulo por meio da rápida inativação dos fatores da coagulação que são transportados para longe do local imediato do coágulo pelo fluxo sanguíneo.

Sistema fibrinolítico

O TFPI, a proteína C e a antitrombina III funcionam para *limitar* a formação de coágulos. Todavia, o sistema que será descrito agora dissolve o coágulo *após* a sua formação.

Um coágulo de fibrina não é destinado a durar para sempre. Trata-se de um reparo temporário, até que ocorra o reparo permanente do vaso. O **sistema fibrinolítico** (ou trombolítico) é o principal efetor da remoção de coágulos. A fisiologia desse sistema **(Figura 12.77)** é análoga à do sistema da coagulação; consiste em uma proenzima plasmática, o **plasminogênio,** que pode ser ativado na enzima ativa, a **plasmina**, por **ativadores do plasminogênio** proteicos. Uma vez formada, a plasmina digere a fibrina, dissolvendo, assim, o coágulo.

O sistema fibrinolítico mostra-se tão complicado quanto o sistema da coagulação, com múltiplos tipos de ativadores do plasminogênio e vias para a sua produção, bem como vários inibidores desses ativadores do plasminogênio. Para descrever como esse sistema pode ser acionado, iremos limitar nossa discussão a um exemplo – o ativador do plasminogênio específico, conhecido como **ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)**, que é secretado pelas células endoteliais. Durante a coagulação, tanto o plasminogênio quanto o t-PA ligam-se à fibrina e tornam-se incorporados em todo o coágulo. A ligação do t-PA à fibrina é crucial, visto que o t-PA é uma enzima muito fraca na ausência de fibrina. A presença de fibrina aumenta acentuadamente a

capacidade do t-PA de catalisar a produção de plasmina a partir do plasminogênio. Por conseguinte, a fibrina é um importante agente iniciador do processo fibrinolítico, que leva à sua própria dissolução.

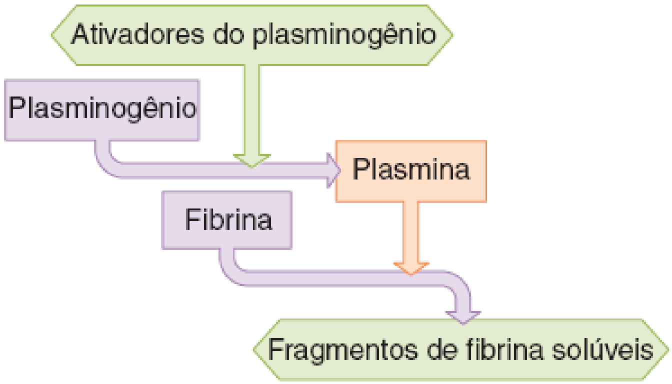


Figura 12.77 Sistema fibrinolítico básico. Existem muitos ativadores do plasminogênio diferentes e muitas vias diferentes para iniciar a sua atividade.

Quadro 12.15	**Ações anticoagulantes das células endoteliais.**
Ação	**Resultado**
Proporcionam normalmente uma barreira intacta entre o sangue e o tecido conjuntivo subendotelial	A agregação plaquetária e a formação de complexos fator-tecidual-fator VIIa não são desencadeadas
Sintetizam e liberam PGI_2 e óxido nítrico	Inibem a ativação e a agregação das plaquetas
Secretam o inibidor da via do fator tecidual	Inibem a capacidade dos complexos de fator tecidual-fator VIIa de produzir o fator Xa
Ligam-se à trombina (por meio da trombomodulina), que ativa então a proteína C	A proteína C ativa inativa os fatores da coagulação VIIIa e Va
Apresentam moléculas de heparina na superfície de suas membranas plasmáticas	A heparina liga-se à antitrombina III, e essa molécula inativa então a trombina e vários outros fatores da coagulação
Secretam o ativador do plasminogênio tecidual	O ativador do plasminogênio tecidual catalisa a formação de plasmina, que dissolve os coágulos

A secreção de t-PA constitui a última das várias funções anticoagulantes exercidas pelas células endoteliais que mencionamos neste capítulo. Elas estão resumidas no **Quadro 12.15**.

12.26 Fármacos anticoagulantes

Vários fármacos são utilizados clinicamente para prevenir ou reverter a coagulação, e uma breve descrição de suas ações serve como revisão dos mecanismos fundamentais da coagulação. Uma das aplicações mais comuns desses medicamentos é na prevenção e no tratamento do infarto do miocárdio (ataque cardíaco), que, conforme descrito na Seção E, resulta frequentemente de lesão das células endoteliais. Essa lesão não apenas desencadeia o processo da coagulação, mas também interfere nas funções *anticoagulantes* normais das células endoteliais. Por exemplo, a aterosclerose interfere na capacidade das células endoteliais de secretar o óxido nítrico.

O ***ácido acetilsalicílico*** inibe a enzima ciclo-oxigenase nas vias dos eicosanoides que produzem prostaglandinas e tromboxanos (ver Capítulo 5). Como o tromboxano A_2, que é produzido pelas plaquetas, é importante na agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico reduz tanto a agregação plaquetária quanto a coagulação resultante. É importante assinalar que o ácido acetilsalicílico em baixas doses provoca uma diminuição da atividade da ciclo-oxigenase (COX) das *plaquetas* no estado de equilíbrio dinâmico, mas não da ciclo-oxigenase das *células endoteliais*, de modo que não há comprometimento da formação de prostaciclina – a prostaglandina que se opõe à agregação plaquetária. (Existe uma razão para essa diferença entre as respostas da ciclo-oxigenase das plaquetas e das células endoteliais aos fármacos. As plaquetas, uma vez formadas e liberadas dos megacariócitos, perdem a sua capacidade de sintetizar proteínas. Por conseguinte, quando a sua COX é irreversivelmente bloqueada, a síntese de tromboxano A_2 é interrompida durante todo o tempo de sobrevida dessa plaqueta. Em contrapartida, as células endoteliais produzem novas moléculas de COX para repor as que foram bloqueadas pelo fármaco.) O ácido

acetilsalicílico parece ser efetivo na prevenção dos ataques cardíacos. Além disso, a administração de ácido acetilsalicílico após um ataque cardíaco reduz significativamente a incidência de morte súbita e de ataque cardíaco recorrente.

Vários fármacos que interferem na função plaquetária por mecanismos diferentes daqueles do ácido acetilsalicílico também são muito promissores no tratamento ou na prevenção dos ataques cardíacos. Em particular, certos fármacos bloqueiam a ligação do fibrinogênio às plaquetas e, portanto, interferem na agregação plaquetária.

Os medicamentos conhecidos coletivamente como ***anticoagulantes orais*** interferem nos fatores da coagulação. Um tipo interfere na ação da vitamina K, o que, por sua vez, reduz a síntese dos fatores da coagulação pelo fígado. Outro tipo recentemente desenvolvido inclui fármacos que inativam especificamente o fator Xa. A heparina, o cofator das células endoteliais de ocorrência natural para a antitrombina III, também pode ser administrada como medicamento, que se liga então às células endoteliais e inibe a coagulação.

Diferentemente do ácido acetilsalicílico, os bloqueadores do fibrinogênio, os anticoagulantes orais e a heparina, que impedem a coagulação, o quinto tipo de fármaco – os ativadores do plasminogênio – dissolve o coágulo após a sua formação. O uso desses fármacos é denominado ***terapia trombolítica***. A administração intravenosa de ***t-PA recombinante*** dentro de poucas horas após infarto do miocárdio reduz significativamente a lesão miocárdica e a mortalidade. O t-PA recombinante também tem sido efetivo para reduzir a lesão cerebral após um acidente vascular encefálico causado por oclusão de vasos sanguíneos. Além disso, novos estudos clínicos interessantes sugerem que um ativador do plasminogênio, encontrado na saliva do morcego-vampiro, pode ser até mesmo mais efetivo do que o t-PA na proteção do encéfalo após a ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico. Seu nome inclui o gênero e a espécie do animal – ***ativador do plasminogênio salivar de Desmodus rotundus*** (***DSPA***).

SEÇÃO F | RESUMO

I. A resposta inicial à lesão dos vasos sanguíneos consiste em vasoconstrição e adesão entre as superfícies endoteliais opostas.

Formação do tampão plaquetário

I. Os próximos eventos consistem na formação de um tampão plaquetário, seguida de coagulação sanguínea.
II. As plaquetas aderem ao colágeno exposto no vaso lesionado e liberam o conteúdo de suas vesículas secretoras.
    a. Essas substâncias ajudam a induzir a ativação e agregação plaquetárias.
    b. Esse processo também é intensificado pelo fator de von Willebrand, que é secretado pelas células endoteliais, e pelo tromboxano A_2, produzido pelas plaquetas.
    c. A fibrina forma as pontes entre as plaquetas em processo de agregação.
    d. Os elementos contráteis nas plaquetas comprimem e reforçam o tampão.
III. O tampão plaquetário não se propaga ao longo do endotélio normal, visto que este último secreta prostaciclina e óxido nítrico, os quais inibem a agregação plaquetária.

Coagulação sanguínea | Formação do coágulo

I. O sangue é transformado em um gel sólido quando, no local da lesão vascular, o fibrinogênio plasmático é convertido em moléculas de fibrina, que, em seguida, ligam-se entre si para formar uma rede.
II. Essa reação é catalisada pela enzima trombina, que também ativa o fator XIII, uma proteína plasmática que estabiliza a rede de fibrina.
III. A formação da trombina a partir da proteína plasmática protrombina constitui o resultado final de uma cascata de reações em que uma proteína plasmática inativa é ativada e, em seguida, ativa enzimaticamente a proteína seguinte da série.
    a. A trombina exerce uma estimulação por retroalimentação positiva da cascata, ativando as plaquetas e vários fatores da coagulação.
    b. As plaquetas ativadas, que exibem o fator plaquetário e locais de ligação para vários fatores plasmáticos ativados, são fundamentais para a cascata.
IV. No corpo, a cascata começa habitualmente pela via extrínseca da coagulação, quando o fator tecidual forma um complexo com o fator VIIa. Esse complexo ativa o fator X, que então catalisa a conversão de pequenas quantidades de protrombina em trombina. Em seguida, essa trombina recruta a via intrínseca por meio da ativação do fator XI e do fator VIII, bem como as plaquetas, e essa via produz grandes quantidades de trombina.
V. O fígado necessita de vitamina K para a produção normal de protrombina e de outros fatores da coagulação.

Sistemas anticoagulantes

I. A coagulação é limitada por três eventos:
    a. O inibidor da via do fator tecidual inibe o complexo fator tecidual-fator VIIa.
    b. A proteína C, que é ativada pela trombina, inativa os fatores VIIIa e Va.
    c. A antitrombina III inativa a trombina e vários outros fatores da coagulação.
II. Os coágulos são dissolvidos pelo sistema fibrinolítico.
    a. Uma pré-enzima plasmática, o plasminogênio, é ativada por ativadores do plasminogênio em plasmina, que digere a fibrina.
    b. O ativador do plasminogênio tecidual é secretado pelas células endoteliais e ativado pela fibrina em um coágulo.

Fármacos anticoagulantes

I. O ácido acetilsalicílico inibe a atividade da ciclo-oxigenase plaquetária, inibindo, assim, a produção de prostaglandinas e tromboxanos – o que inibe a agregação plaquetária.
II. Os anticoagulantes orais e a heparina interferem nos fatores da coagulação – impedem a formação de coágulo.
III. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) recombinante é um agente trombolítico – dissolve os coágulos sanguíneos após a sua formação.

SEÇÃO F | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a sequência de eventos que levam a ativação e agregação plaquetárias e formação de um tampão plaquetário. O que ajuda a manter esse processo localizado?
2. Faça um diagrama da via da coagulação, começando com a protrombina.
3. Qual é o papel das plaquetas na coagulação?
4. Liste todos os efeitos procoagulantes da trombina.
5. Como a cascata da coagulação é iniciada? Como a via extrínseca recruta a via intrínseca?
6. Descreva os papéis do fígado e da vitamina K na coagulação.
7. Cite três maneiras pelas quais a coagulação é limitada.
8. Faça um diagrama do sistema fibrinolítico.
9. Como a fibrina ajuda a iniciar o sistema fibrinolítico.

SEÇÃO F | TERMOS-CHAVE

Hemostasia

12.23 Formação do tampão plaquetário

Agregação plaquetária
Ativação plaquetária
Fator de von Willebrand (FvW)
Óxido nítrico
Prostaciclina
Prostaglandina I_2 (PGI_2)
Tampão plaquetário
Tromboxano A_2

12.24 Coagulação sanguínea | Formação do coágulo

Coagulação
Coagulação sanguínea
Coágulo
Fator plaquetário (FP)
Fator tecidual
Fibrina
Protrombina
Trombina
Trombo
Via extrínseca
Via intrínseca
Vitamina K

12.25 Sistemas anticoagulantes

Antitrombina III
Ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)
Ativadores do plasminogênio
Heparina
Inibidor da via do fator tecidual (TFPI)
Plasmina

Plasminogênio
Proteína C
Sistema fibrinolítico
Trombomodulina

SEÇÃO F | TERMOS CLÍNICOS

Hematoma

12.24 Coagulação sanguínea | Formação do coágulo

Hemofilia

12.25 Sistemas anticoagulantes

Hipercoagulabilidade

12.26 Fármacos anticoagulantes

Ácido acetilsalicílico
Anticoagulantes orais
Ativador do plasminogênio salivar de *Desmodus rotundus* (DSPA)
Terapia trombolítica
t-PA recombinante

TERMOS CLÍNICOS

Percutânea
Substituição da valva aórtica transcateter (TAVR) percutânea
Valvoplastia por balão

CAPÍTULO 12

Estudo de caso clínico

Dispneia de esforço em um homem de 72 anos de idade



Um homem de 72 anos de idade procurou seu médico com queixa de falta de ar ao realizar uma caminhada diária de 15 min. A falta de ar durante a caminhada foi se agravando no decorrer das últimas 4 semanas. Não há queixa de dor torácica durante a caminhada. Entretanto, apresentou dor torácica com sensação de aperto sob o esterno (angina de peito) ao subir vários lances de escada. Ele também sentiu tontura, como se fosse desmaiar ao subir as escadas, porém tanto a dor quanto a tontura desapareceram quando sentou e descansou. Nos últimos meses, teve que levantar a cabeça utilizando três travesseiros para não sentir falta de ar quando deitado na cama. Em algumas ocasiões, essa falta de ar o acordou durante a noite. Esse sintoma foi aliviado ao sentar ereto e ao deixar as pernas pendentes no lado da cama. Os pés começaram a inchar, particularmente no final do dia após permanecer de pé por muito tempo. Nunca fumou e não estava tomando nenhum medicamento prescrito.

Reflita e revise 1

- Quais são as causas potenciais do edema dos pés após permanecer na posição ortostática por um tempo significativo durante o dia? (*Dica:* ver as Figuras 12.48 e 12.63.)

O médico realizou um exame físico completo. O paciente não estava com febre. A frequência cardíaca foi de 86 bpm, que estava aumentada em comparação com o ano anterior, quando foi de 78 bpm naquela ocasião. A pressão arterial sistólica/diastólica foi de 115/92 mmHg; no ano anterior, antes do aparecimento desses

sintomas, a pressão arterial era de 139/75 mmHg (normal para um homem de 72 anos de idade). A sua frequência respiratória em repouso aumentou para 16 incursões por minuto, em comparação com 13 por minuto no ano anterior.

Reflita e revise 2

- Qual é a pressão de pulso atual do paciente e quais são os principais determinantes da pressão de pulso? (*Dica:* ver as Figuras 12.32, 12.33 e 12.34.)

O exame do pescoço revelou distensão das veias jugulares, com pulsos muito proeminentes. A ausculta do tórax revelou um sopro sistólico proeminente (ver descrição das bulhas cardíacas na Seção 12.5). Quando o médico sentiu as artérias carótidas do paciente, a força da fase de ascensão do pulso durante a sístole pareceu estar diminuída.

Reflita e revise 3

- Que condição clínica poderia explicar todos esses achados desse paciente? (*Dica:* ver a Seção 12.20.)

O paciente estava apresentando todos os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ver Figura 12.68). A dispneia durante a caminhada sugeriu que a incapacidade do débito cardíaco de acompanhar a necessidade causou uma reserva de sangue nos pulmões, levando ao acúmulo de líquido que reduziu a capacidade de troca gasosa nos pulmões. Isso não representava um problema em repouso, porém passava a constituir um problema com o aumento do consumo de oxigênio corporal total que ocorre até mesmo com um exercício de intensidade leve, como a caminhada. A sensação de tontura durante um exercício mais vigoroso sugeriu que o cérebro não estava recebendo um fluxo sanguíneo suficiente para manter o fornecimento de oxigênio e a remoção adequada de dióxido de carbono. Isso é outra evidência da incapacidade do coração em falência de aumentar adequadamente o débito cardíaco e manter o fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício.

O inchaço dos pés e os pulsos jugulares mais proeminentes sugeriram uma dificuldade de retorno do sangue venoso ao coração. A dificuldade em dormir também pode estar relacionada com a insuficiência cardíaca congestiva, devido aos problemas respiratórios associados. Isso sugeriu a possibilidade de edema pulmonar, que ocorreu quando o ventrículo esquerdo em falência não conseguiu ejetar adequadamente o sangue, criando uma "pressão retrógrada" na circulação pulmonar, com extravasamento subsequente de líquido dos capilares pulmonares. Todos esses fatores indicaram que o paciente pode ter apresentado retenção de líquido (ver explicação na Figura 12.68). Conforme descrito na Seção 12.20, isso foi provavelmente devido, pelo menos em parte, a uma diminuição da atividade aferente dos barorreceptores que desencadeou os componentes neuroendócrinos do reflexo barorreceptor, o que aumentou a retenção de líquido pelos rins. Embora a pressão arterial média do paciente não estivesse diminuída na ocasião de sua primeira visita ao médico, a pressão de pulso menor resultou em diminuição do disparo dos barorreceptores (ver Figura 12.57B). O reflexo dos barorreceptores também explica o aumento da frequência cardíaca desse paciente.

Reflita e revise 4

- Explique como um aumento da pressão venosa pode resultar na formação de edema periférico. (*Dica:* ver a Figura 12.45.)

A história clínica e os achados físicos (particularmente a dispneia de esforço, o sopro sistólico, a diminuição da pressão de pulso e a angina de peito) desse paciente sugeriam que a insuficiência cardíaca pode ter sido causada por estenose (estreitamento) da valva aórtica (ver descrição das bulhas cardíacas na Seção 12.5). A estenose aórtica constitui a anormalidade sintomática mais comum das valvas cardíacas em adultos. Ocorre com mais frequência nos homens e, quando acomete o indivíduo idoso, deve-se habitualmente à calcificação da valva da aorta. A diminuição da pressão de pulso surge devido ao fato de que o estreitamento da valva da aorta diminui a pressão na aorta, apesar das pressões mais altas geradas no ventrículo esquerdo (área sombreada da **Figura 12.78**). Por conseguinte, houve uma redução na magnitude da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

À medida que a valva da aorta torna-se cada vez mais estreitada, o coração precisa trabalhar cada vez mais para ejetar um volume sistólico normal; isso é exemplificado pelo aumento da pressão sistólica do ventrículo esquerdo mostrado na Figura 12.78. Em consequência desse trabalho mais intenso, o ventrículo esquerdo sofre hipertrofia. De fato, esse paciente foi encaminhado a um cardiologista, que realizou um exame ecocardiográfico Doppler, o qual demonstrou hipertrofia evidente do ventrículo esquerdo e acentuada calcificação da valva da aorta, que não se abria adequadamente.

A progressão da insuficiência cardíaca nesse paciente é um exemplo de retroalimentação positiva prejudicial (**Figura 12.79**). Com o estreitamento da valva da aorta e a diminuição do volume sistólico, os reflexos dos barorreceptores foram ativados para tentar normalizar o débito cardíaco e restaurar a pressão arterial (ver Figuras 12.58 e 12.59). A princípio, essa tentativa funcionou, e a pressão arterial média foi mantida em um valor bastante próximo do normal. Entretanto, o coração precisou trabalhar cada vez mais intensamente para ejetar o volume sistólico, e o miocárdio começou a entrar em falência ao mesmo tempo em que estava sofrendo hipertrofia, devido ao aumento da carga de trabalho. Essa falência é causada inicialmente pelo estresse dos miócitos (parede ventricular), levando à hipertrofia ventricular esquerda, que finalmente resulta em lesão dos miócitos. O reflexo dos barorreceptores aumentou a estimulação do coração (ver Figura 12.58). Entretanto, como qualquer músculo em processo de fadiga, o que o coração precisava era de repouso, e não de um aumento do trabalho. Essa estimulação excessiva agravou a condição do coração, com estabelecimento de um ciclo vicioso. Como mostra a Figura 12.79, com o agravamento da falência cardíaca do paciente, a pressão arterial média tende a diminuir significativamente, tornando a resposta reflexa dos barorreceptores ainda maior, o que irá agravar a condição. A conduta necessária consiste em intervir com terapia adequada antes que isso ocorra.

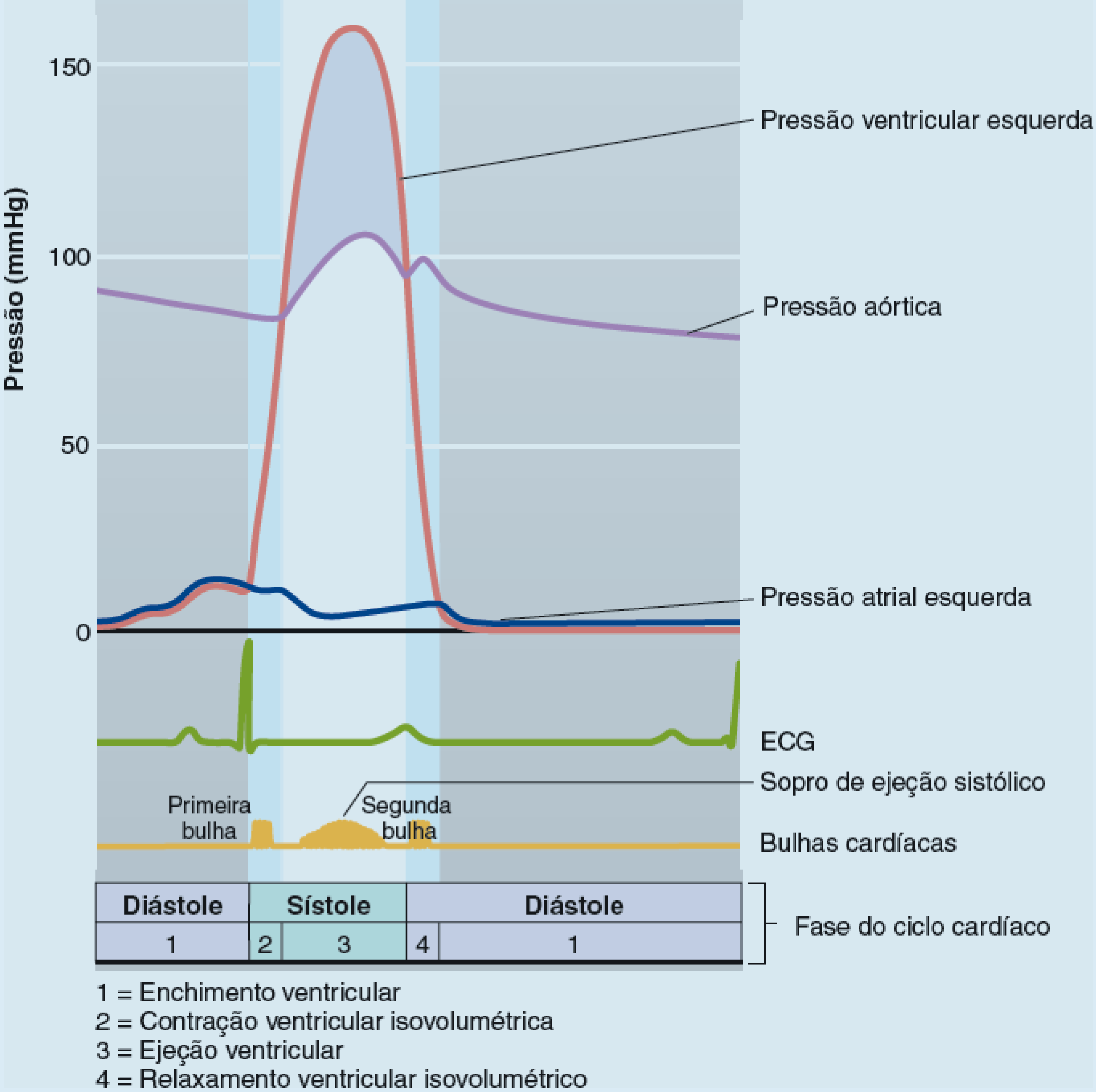


Figura 12.78 Efeito da estenose aórtica sobre as pressões ventricular esquerda e aórtica durante o ciclo cardíaco. Compare com um coração de funcionamento normal na Figura 12.22 para verificar o acentuado aumento na diferença entre a pressão ventricular esquerda e a pressão aórtica durante a ejeção (área sombreada). Devido à redução do efluxo aórtico, a pressão de pulso da aorta está diminuída. Observe também o sopro de ejeção sistólico nas bulhas cardíacas.

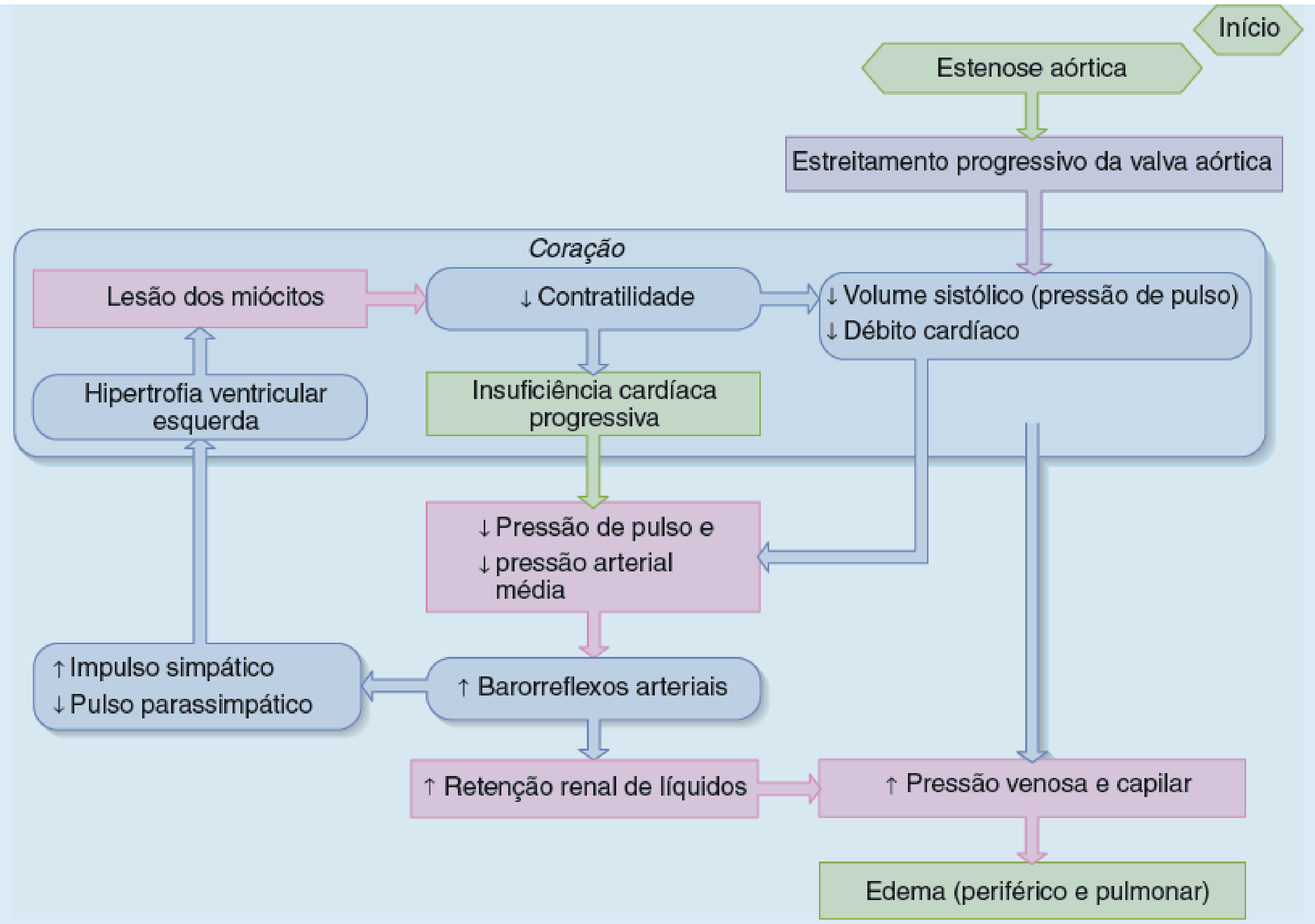


Figura 12.79 Estenose aórtica levando à insuficiência cardíaca: o estreitamento da valva da aorta diminui a pressão de pulso e, por fim, a pressão arterial média. Isso ativa os reflexos dos barorreceptores que aumentam a estimulação para que o coração passe a trabalhar mais intensamente. Entretanto, o aumento da carga de trabalho provoca falência do coração, o que então diminui ainda mais o débito cardíaco e a pressão arterial. Ao mesmo tempo, elevações da pressão venosa e da pressão capilar e a ativação dos fatores neuro-humorais que aumentam a retenção de líquidos levam ao desenvolvimento de edema pulmonar e periférico.

A combinação de aumento da pressão retrógrada venosa devido à falência cardíaca e à estimulação dos reflexos dos barorreceptores para a retenção de líquidos pelos rins levou à propensão ao desenvolvimento de edema pulmonar e periférico. Lembre-se de que a velocidade de filtração dos líquidos dos capilares para dentro do líquido intersticial resulta de um equilíbrio entre as forças que favorecem a filtração (pressão hidrostática capilar e pressão oncótica das proteínas do líquido intersticial) e as forças que favorecem a absorção (pressão hidrostática do líquido intersticial e pressão osmótica das proteínas plasmáticas; ver Figura 12.45). O aumento da pressão venosa reflete-se de volta aos capilares, com consequente elevação da pressão hidrostática capilar, o que aumenta a filtração de líquido para dentro do espaço intersticial, levando à formação de edema.

O melhor tratamento para pacientes com estenose aórtica consiste na substituição cirúrgica da valva da aorta com funcionamento deficiente tão logo apareçam os sintomas. Como nosso paciente estava em boa condição física antes do início dos sintomas e procurou rapidamente um tratamento, ele foi um bom candidato à substituição cirúrgica de valva. Em pacientes que não podem ser submetidos imediatamente à substituição de valva, pode-se alargar a valva estenótica por meio de ***valvoplastia com balão***. Nesse procedimento, o cardiologista insere um cateter (tubo oco) através da valva e insufla um balão para tentar fragmentar as calcificações existentes na valva. Tipicamente, trata-se de um tratamento apenas temporário, visto que a valva habitualmente volta a sofrer calcificação ou extravasamento após o procedimento.

Uma nova abordagem interessante para a substituição de valva é a denominada ***substituição da valva aórtica transcateter (TAVR) percutânea*** (através da pele). Nessa técnica, o cardiologista insere um cateter contendo uma valva aórtica artificial colapsada no efluxo do ventrículo esquerdo para a aorta. Quando o cateter encontra-se na posição correta, a valva é lançada e expandida até o seu tamanho total a partir do cateter e, em seguida, fixada em posição. Atualmente, essa técnica é usada apenas em pacientes que não são candidatos à substituição cirúrgica padrão da valva aórtica.

Nosso paciente foi submetido a uma cirurgia de substituição da valva e atualmente está evoluindo bem.

Termos clínicos: substituição da valva aórtica transcateter (TAVR) percutânea, valvoplastia com balão

Fonte: Adaptado de Toy EC: McGraw-Hill Medical Case Files, Access Medicine (on line): Case 73.

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. O hematócrito aumenta
   a. Quando um indivíduo apresenta deficiência de vitamina B_{12}.
   b. Em consequência de aumento na secreção de eritropoetina.
   c. Quando o número de leucócitos aumenta.
   d. Em consequência de hemorragia.
   e. Em resposta a um fornecimento excessivo de oxigênio aos rins.

2. O principal local de produção dos eritrócitos é
   a. Fígado.
   b. Rins.
   c. Medula óssea.
   d. Baço.
   e. Linfonodos.

3. Em qual desses locais o sangue apresenta o menor teor de oxigênio?
   a. Aorta
   b. Átrio esquerdo
   c. Ventrículo direito
   d. Veias pulmonares
   e. Arteríolas sistêmicas

4. Se outros fatores forem iguais, qual dos seguintes vasos deve apresentar a menor resistência?
   a. Comprimento = 1 cm, raio = 1 cm
   b. Comprimento = 4 cm, raio = 1 cm
   c. Comprimento = 8 cm, raio = 1 cm
   d. Comprimento = 1 cm, raio = 2 cm
   e. Comprimento = 0,5 cm, raio = 2 cm

5. Qual das seguintes sequências é correta quanto às pressões durante a contração isovolumétrica de um ciclo cardíaco normal?
   a. Ventricular esquerda > aórtica > atrial esquerda
   b. Aórtica > atrial esquerda > ventricular esquerda
   c. Atrial esquerda > aórtica > ventricular esquerda
   d. Aórtica > ventricular esquerda > atrial esquerda
   e. Ventricular esquerda > atrial esquerda > aórtica

6. Quando considerados como um todo, os capilares do corpo apresentam
   a. Menor área de corte transversal do que as artérias.
   b. Menor fluxo sanguíneo total do que as veias.
   c. Maior resistência total do que as arteríolas.
   d. Menor velocidade de fluxo sanguíneo do que as artérias.
   e. Maior fluxo sanguíneo total do que as artérias.

7. Qual das seguintes opções *não* resultaria na formação de edema tecidual?
   a. Aumento na concentração das proteínas plasmáticas
   b. Aumento no tamanho dos poros dos capilares sistêmicos
   c. Aumento da pressão venosa
   d. Bloqueio dos vasos linfáticos
   e. Diminuição na concentração plasmática das proteínas

8. Qual das seguintes comparações entre os circuitos sistêmico e pulmonar é *verdadeira*?
   a. O fluxo sanguíneo é maior através do circuito sistêmico.
   b. O fluxo sanguíneo é maior através do circuito pulmonar.
   c. A pressão absoluta é maior no circuito pulmonar.
   d. O fluxo sanguíneo é o mesmo em ambos os circuitos.
   e. O gradiente de pressão é mesmo em ambos os circuitos.

9. Qual fator é principalmente responsável pelo retardo entre as contrações atriais e ventriculares?
   a. A baixa inclinação dos potenciais marca-passo do nó AV
   b. A velocidade de condução lenta dos potenciais de ação das células do nó AV
   c. A velocidade de condução lenta dos potenciais de ação ao longo das membranas das células musculares atriais
   d. A condução lenta dos potenciais de ação na rede de Purkinje dos ventrículos
   e. O maior disparo dos nervos parassimpáticos para os ventrículos do que para os átrios

10. Qual das seguintes pressões está mais próxima da pressão arterial média em um indivíduo cuja pressão arterial sistólica é de 135 mmHg e a pressão de pulso é de 50 mmHg?
    a. 110 mmHg
    b. 78 mmHg
    c. 102 mmHg
    d. 152 mmHg
    e. 85 mmHg

11. Qual dos seguintes processos ajudaria a restaurar a homeostasia nos primeiros momentos após a elevação da pressão arterial média de um indivíduo?
    a. Diminuição na frequência dos potenciais de ação dos barorreceptores
    b. Diminuição na frequência dos potenciais de ação ao longo dos neurônios parassimpáticos para o coração
    c. Aumento na frequência dos potenciais de ação ao longo dos neurônios simpáticos para o coração
    d. Diminuição na frequência dos potenciais de ação ao longo dos neurônios simpáticos para as arteríolas
    e. Aumento da resistência periférica total

12. Qual das seguintes afirmativas é *falsa* sobre os canais de Ca^{2+} do tipo L nas células musculares ventriculares cardíacas?
    a. Abrem-se durante o platô do potencial de ação.
    b. Possibilitam a entrada de Ca^{2+}, o que desencadeia a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático.
    c. São encontrados na membrana do túbulo T.
    d. Abrem-se em resposta à despolarização da membrana.
    e. Contribuem para o potencial marca-passo.

13. Qual é a correspondência correta que associa uma fase do ECG com o evento cardíaco responsável?
    a. Onda P: despolarização dos ventrículos
    b. Onda P: despolarização do nó AV
    c. Onda QRS: despolarização dos ventrículos
    d. Onda QRS: repolarização dos ventrículos
    e. Onda T: repolarização dos átrios

14. Quando um indivíduo realiza um exercício vigoroso e prolongado,
    a. Ocorre redução do fluxo sanguíneo para os rins.
    b. Ocorre redução do débito cardíaco.
    c. Ocorre aumento da resistência periférica total.
    d. Ocorre redução da pressão arterial sistólica.
    e. Ocorre redução do fluxo sanguíneo para o cérebro.

15. O que *não* faz parte da cascata que leva à formação de um coágulo sanguíneo?
    a. Contato entre o sangue e o colágeno encontrado fora dos vasos sanguíneos
    b. Conversão da protrombina em trombina
    c. Formação de uma rede de fibrina estabilizada
    d. Ativação das plaquetas
    e. Secreção do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) pelas células endoteliais

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Um indivíduo apresenta um hematócrito de 35%. Você pode concluir que há um volume diminuído de eritrócitos no sangue? Explique. *Dica:* ver a Figura 12.1 e lembrar-se da fórmula para o hematócrito.

2. O que causaria maior aumento na resistência ao fluxo: uma duplicação da viscosidade do sangue ou uma redução do raio do tubo à metade? *Dica:* ver a equação 12.2 na Seção 12.2.

3. Se todos os canais de Ca^{2+} da membrana plasmática nas células musculares cardíacas contráteis fossem bloqueados por um fármaco, o que ocorreria com os potenciais de ação e com a contração do músculo? *Dica:* ver Figura 12.15.

4. Um indivíduo com frequência cardíaca de 40 não apresenta ondas P, porém complexos QRS normais no ECG. Qual é a explicação disso? *Dica:* ver as Figuras 12.19 e 12.22 e lembrar-se da origem da onda P.

5. Um indivíduo apresenta uma pressão sistólica ventricular esquerda de 180 mmHg e uma pressão sistólica aórtica de 110 mmHg. Qual é a explicação disso? *Dica:* ver a Figura 12.22.

6. Um indivíduo apresenta uma pressão atrial esquerda de 20 mmHg e uma pressão ventricular esquerda de 5 mmHg durante o enchimento ventricular. Qual é a explicação disso? *Dica:* ver as Figuras 12.21 e 12.22.
7. Um paciente está em uso de um fármaco que bloqueia os receptores beta-adrenérgicos. Que alterações esse fármaco irá causar na função cardíaca? *Dica:* ver a Figura 12.29 e o Quadro 12.5 e considerar o efeito desses receptores sobre a frequência cardíaca e a contratilidade.
8. Qual é a pressão arterial média de uma pessoa com pressão sistólica de 160 mmHg e a pressão diastólica de 100 mmHg? *Dica:* ver a Figura 12.34A.
9. Uma pessoa recebe um fármaco que duplica o fluxo sanguíneo para os rins, porém sem alterar a pressão arterial média. O que esse fármaco precisa fazer? *Dica:* ver a Figura 12.36 e lembrar-se da contribuição das resistências paralelas.
10. Um vaso sanguíneo retirado de um animal de laboratório dilata-se quando exposto à acetilcolina. Após raspagem do endotélio do lúmen do vaso, ele não se dilata mais em resposta a esse mediador. Explique. *Dica:* ver o Quadro 12.6.
11. Um indivíduo está acumulando edema em todo o corpo. A pressão capilar média é de 25 mmHg, e a função linfática está normal. Qual é a causa mais provável do edema? *Dica:* ver Figura 12.45.
12. O débito cardíaco de um indivíduo é de 7 ℓ/min, e a pressão arterial média, de 140 mmHg. Qual é a resistência periférica total desse indivíduo? *Dica:* ver o Quadro 12.8 e considerar a equação que relaciona a *PAM,* o *DC* e a *RPT.*
13. Os seguintes dados foram obtidos de um animal de laboratório antes e depois da administração de um fármaco.
    Antes: frequência cardíaca = 80 bpm; volume sistólico = 80 mℓ/batimento
    Depois: frequência cardíaca = 100 bpm; volume sistólico = 64 mℓ/batimento
    A resistência periférica total permaneceu inalterada.
    Qual a foi a ação do fármaco sobre a pressão arterial média?
    Dica: considerar a relação entre a frequência cardíaca, o volume sistólico e o débito cardíaco.
14. Quando os nervos aferentes de todos os barorreceptores arteriais são seccionados em um animal de laboratório, o que ocorre com a pressão arterial média? *Dica:* o que o encéfalo irá "pensar" sobre a pressão arterial?
15. O que ocorre com o hematócrito dentro de várias horas após uma hemorragia? *Dica:* ver o Quadro 12.9 e lembrar-se do que ocorre com o volume de líquido intersticial.
16. Se a pressão arterial média de uma mulher for de 85 mmHg, e a pressão sistólica, de 105 mmHg, qual é a sua pressão de pulso? *Dica:* ver a Figura 12.34 e o Quadro 12.8.
17. Quando um coração é transplantado em um paciente, não é possível conectar os neurônios autônomos dos centros cardiovasculares bulbares para o novo coração. Esse paciente será capaz de aumentar o débito cardíaco durante o exercício? *Dica:* considerar os efeitos das catecolaminas circulantes e das alterações do retorno venoso sobre o débito cardíaco.
18. A onda P registra a propagação da despolarização dos átrios em um ECG de derivação I na forma de uma forma de onda ereta. Considerando a orientação das derivações do ECG na Figura 12.18, que diferença você poderia esperar no formato da onda P durante um registro com derivação aVR? *Dica:* ver Figura 12.18 e 12.19.
19. São fornecidos os seguintes dados de desempenho cardíaco:
    Débito cardíaco (*DC*) = 5.400 mℓ/min
    Frequência cardíaca (*FC*) = 75 bpm
    Volume sistólico final (*VSF*) = 60 mℓ
    Calcular a fração de ejeção (*FE*).
    Dica: ver a Figura 12.22 e a descrição da fração de ejeção associada com a Figura 12.28.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio de fisiologia estabelece que *o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos.* Como esse princípio é demonstrado pela relação existente entre os sistemas circulatório e endócrino?
2. A valva AV esquerda possui apenas dois grandes folhetos, enquanto a valva AV direita tem três folhetos menores. Um princípio geral de fisiologia estabelece que *a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela.* Embora não se saiba por que as duas valvas diferem dessa maneira na sua estrutura, que diferença nas demandas funcionais do lado esquerdo do coração poderia explicar a razão pela qual existe um folheto a menos em comparação com o lado direito?
3. Dois compartimentos importantes de líquidos são o do líquido intersticial e o do plasma. Como a produção hepática de proteínas plasmáticas interage com as do compartimento para ilustrar o princípio geral de fisiologia segundo o qual *ocorre troca controlada*

de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 12.1 O hematócrito seria de 33%, visto que o volume de eritrócitos é a diferença entre o volume sanguíneo total e o volume plasmático (4,5 – 3,0 = 1,5 ℓ) e o hematócrito é determinado pela fração do sangue total constituída pelos eritrócitos (1,5 ℓ/4,5 ℓ = 0,33, ou 33%).

Figura 12.6 A principal alteração no fluxo sanguíneo seria um aumento para determinados órgãos abdominais, notavelmente o estômago e o intestino delgado. Essa alteração deve proporcionar as quantidades adicionais de oxigênio e nutrientes necessárias para atender às demandas metabólicas aumentadas da digestão e absorção dos produtos de degradação dos alimentos. Não se deve esperar uma alteração significativa no fluxo sanguíneo para o encéfalo e outros órgãos; todavia, pode ocorrer um pequeno aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos associados à mastigação e à deglutição. Por conseguinte, deve-se esperar um aumento do fluxo sanguíneo total em um indivíduo em repouso durante e após uma refeição.

Figura 12.8 Não. O fluxo no lado *B* seria duplicado, porém ainda seria menor que o do lado *A*. A soma da área da parede seria a mesma em ambos os lados. A fórmula para a circunferência de um círculo é 2πr; de modo que a circunferência da parede do lado *A* seria de $2 \times 3,14 \times 2 = 12,56$; para os dois tubos no lado *B*, seria de $(2 \times 3,14 \times 1) + (2 \times 3,14 \times 1) = 12,56$. Entretanto, a área de corte transversal total através da qual o fluxo ocorre seria maior no lado *A* do que no lado *B*. A fórmula para a área de corte transversal de um círculo é πr^2, de modo que a área do lado *A* seria de $3,14 \times 2^2 = 12,56$, enquanto a soma das áreas dos tubos no lado *B* seria de $(3,14 \times 1^2) + (3,14 \times 1^2) = 6,28$. Por conseguinte, mesmo com dois tubos de saída no lado *B,* haveria um maior fluxo no lado *A*.

Figura 12.11 A: Se esse diagrama incluísse um vaso porta sistêmico, a sequência das estruturas no boxe inferior seria a seguinte: aorta ⟶ artérias ⟶ arteríolas ⟶ capilares ⟶ vênulas ⟶ vaso porta ⟶ capilares ⟶ vênulas ⟶ veias ⟶ veia cava. Exemplos de vasos porta incluem a veia porta do fígado, que transporta sangue do intestino para o fígado (Figura 15.2) e os vasos do sistema porta-hipotalâmico-hipofisário (Figura 11.13).

Figura 12.15 A velocidade de fluxo de íons através de uma membrana depende tanto da permeabilidade da membrana ao íon quanto do gradiente eletroquímico para o íon (ver Capítulo 6, Seção B). Durante o platô do potencial de ação cardíaco, o potencial de membrana é positivo e mais próximo do potencial de equilíbrio do Ca^{2+} (que também possui um valor positivo), em comparação com o potencial de equilíbrio do K^+ (que apresenta valor negativo). Por conseguinte, o Ca^{2+} exibe alta permeabilidade e baixa força de propulsão eletroquímica, enquanto o K^+ apresenta menor permeabilidade, porém maior força propulsora eletroquímica. Esses fatores compensam um ao outro, e as correntes de sentido oposto acabam sendo quase idênticas.

Figura 12.16 Os potenciais de ação da célula de Purkinje apresentam um potencial marca-passo despolarizante, à semelhança das células nodais (apesar de a inclinação ser muito mais gradual) e uma rápida fase de ascensão e platô largo, como as células musculares cardíacas.

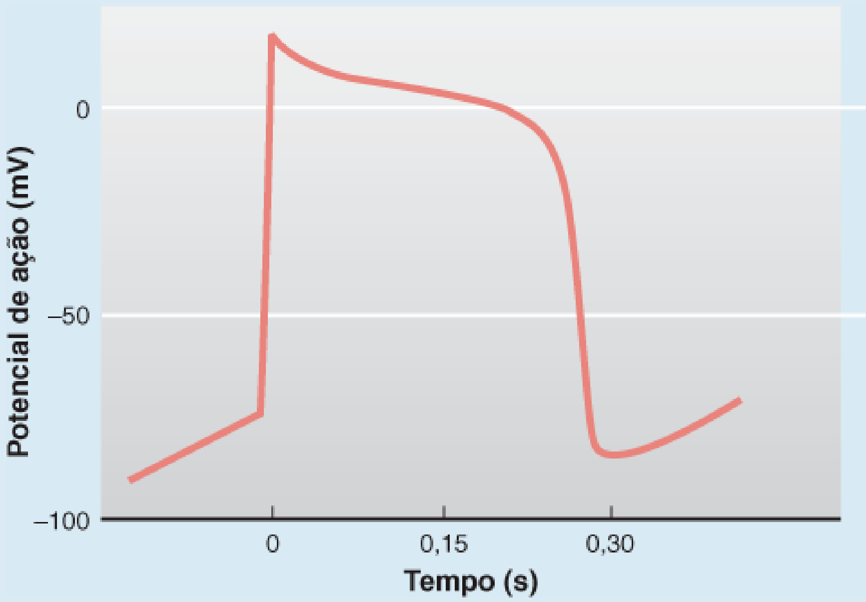


Figura 12.17 Uma redução da corrente de Ca^{2+} do tipo L nas células do nó AV iria diminuir a velocidade de condução dos potenciais de ação entre os átrios e os ventrículos. No traçado do ECG, isso seria indicado por um intervalo mais longo entre a onda P (despolarização atrial) e a onda QRS (despolarização ventricular).

Figura 12.19 Uma redução da corrente através dos canais de K^+ regulados por voltagem retarda a repolarização dos potenciais de ação das células musculares ventriculares. Por conseguinte, a onda T (repolarização ventricular) do ECG é retardada em relação às ondas QRS (despolarização ventricular). Esse fato deu origem ao nome do distúrbio, "síndrome do QT longo".

Figura 12.23 O sangue da aorta não teria níveis de oxigênio significativamente abaixo do normal. Compare essa figura com a Figura 12.22; a pressão do ventrículo esquerdo é maior que a do ventrículo direito durante todo o círculo cardíaco. Esse gradiente de pressão iria favorecer o fluxo sanguíneo através do orifício no septo, do ventrículo esquerdo para o direito. Por conseguinte, o sangue na artéria pulmonar teria maior teor de oxigênio do que o normal (visto que o sangue no ventrículo esquerdo provém dos pulmões), porém o sangue desoxigenado não iria diluir o sangue que flui para a aorta.

Figura 12.24 O paciente mais provavelmente apresenta lesão da válvula semilunar, que possui estenose e insuficiência. Em geral, um sopro "sibilante" resulta do movimento anterógrado do sangue através de uma valva estenótica, enquanto ocorre um sopro em "gorgolejo" de intensidade mais baixa quando há fluxo retrógrado de sangue através de uma valva que não se fecha adequadamente. Ocorrem sístole e ejeção entre as bulhas cardíacas normais, enquanto a diástole e o enchimento ocorrem depois da segunda bulha cardíaca. Por conseguinte, um sibilo entre as bulhas cardíacas indica estenose da válvula semilunar, enquanto o gorgolejo após a

segunda bulha cardíaca deve se originar de uma válvula semilunar insuficiente. Neste caso, é mais provável que exista uma única válvula com estenose com insuficiência. O diagnóstico poderia ser confirmado pela localização na parede torácica dos sons mais altos ou por meio de exames complementares de imagem.

Figura 12.25 O retardo entre as contrações atriais e ventriculares é causado pela propagação lenta do potencial de ação através do nó AV, que resulta da velocidade relativamente lenta de despolarização das células pela corrente de Ca^{2+} do tipo L. A estimulação parassimpática retarda ainda mais a propagação nas células do nó AV ao reduzir a corrente através dos canais de Ca^{2+} do tipo L, o que, por sua vez, aumenta o atraso do nó AV.

Figura 12.28 Fração de ejeção (*FE*) = volume sistólico (*VS*)/volume diastólico final (*VDF*); volume sistólico final (*VSF*) = *VDF* – *VS*. Com base no gráfico, em condições de controle, o *VS* é de 75 mℓ e, durante a estimulação simpática, alcança 110 mℓ. Por conseguinte, *VSF* de controle = 140 – 75 = 65 mℓ e *FE* = 75/140 = 53,6%; *VSF* com estimulação simpática = 140 – 110 = 30 mℓ e *FE* = 110/140 = 78,6%.

Figura 12.30 A atividade parassimpática pode influenciar indiretamente o volume sistólico por meio de seu efeito sobre a frequência cardíaca. Se todas as outras variáveis fossem mantidas constantes (em particular, o retorno venoso), a redução da frequência cardíaca iria possibilitar maior tempo de enchimento dos ventrículos entre os batimentos, e o maior volume diastólico final iria resultar em maior volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling.

Figura 12.34 Na frequência cardíaca em repouso, o tempo gasto na diástole é duas vezes maior do que o tempo gasto na sístole (*i. e.*, 1/3 do ciclo completo ocorre próximo às pressões sistólicas), e a pressão média é aproximadamente 1/3 da distância entre a pressão diastólica e a pressão sistólica. Com uma frequência cardíaca em que a duração da sístole e a da diástole são iguais, a pressão arterial média deveria estar aproximadamente na metade entre essas duas pressões.

Figura 12.36 Se a única alteração em relação a (**A**) fosse a dilatação do tubo 3, haveria uma diminuição efetiva da resistência ao fluxo a partir do reservatório de pressão. Se a velocidade de reenchimento do reservatório permanece constante, então a altura do líquido (pressão hidrostática) no reservatório deveria cair até alcançar um novo nível em estado de equilíbrio dinâmico. Em comparação com a situação apresentada em (**B**), todos os tubos 1, 3, 4 e = teriam menos fluxo, visto que a sua resistência é a mesma, porém o gradiente de pressão é menor, ao passo que o tubo 2 teria maior fluxo, visto que o seu diâmetro permanece grande, e a sua resistência é baixa. Um experimento análogo é mostrado na Figura 12.52.

Figura 12.37 Quando a pressão arterial está elevada, o fluxo sanguíneo através da arteríola inicialmente irá aumentar, visto que ΔP é maior, porém a resistência permanece inalterada (ou a resistência pode ser até mais baixa se houver estiramento pela pressão aumentada). Entretanto, dentro dos próximos minutos, a concentração local de oxigênio irá aumentar, e as concentrações locais de metabólitos irão diminuir, induzindo vasoconstrição da arteríola. Isso aumenta a resistência, e, portanto, o fluxo sanguíneo irá diminuir para o nível anterior à elevação da pressão arterial.

Figura 12.43 O sangue venoso que deixa esse tecido teria uma concentração mais baixa de oxigênio e nutrientes (como a glicose) e concentração mais alta de produtos de degradação do metabolismo (como o dióxido de carbono).

Figura 12.45 A injeção de um litro de cristaloide para reposição do sangue perdido inicialmente deverá restaurar o volume (e, portanto, a pressão hidrostática capilar), porém irá diluir as proteínas plasmáticas que permanecem na corrente sanguínea. Em consequência, a principal força que se opõe à filtração capilar (π_c) seria reduzida, causando um aumento na filtração efetiva de líquido a partir dos capilares para dentro do espaço de líquido intersticial. Entretanto, uma injeção de plasma restaura o volume plasmático, bem como as proteínas plasmáticas. Por conseguinte, as forças de Starling permanecem em equilíbrio, e maior fração do volume injetado permanece dentro da vasculatura.

Figura 12.49 O aumento da atividade simpática e o bombeamento dos músculos esqueléticos e músculos inspiratórios durante o exercício vigoroso iriam aumentar o fluxo de sangue para fora das veias sistêmicas, de volta ao coração, de modo que o percentual de sangue total contido nas veias deveria diminuir, em comparação com os níveis em repouso. Ao mesmo tempo, o aumento da atividade metabólica dos músculos esqueléticos causaria dilatação arteriolar e aumento do fluxo sanguíneo (ver Figura 12.37A), de modo que o percentual de sangue total nas arteríolas sistêmicas e capilares deveria ser maior do que em repouso.

Figura 12.50 A ingestão de líquidos sustenta a filtração efetiva de líquido nos capilares por meio de uma elevação transitória da pressão vascular (e, portanto, da P_c) e redução na concentração das proteínas plasmáticas (e, portanto, de π_c). Embora os mecanismos reflexos descritos na seção seguinte e no Capítulo 14 reduzam ao máximo e, por fim, revertam as alterações da pressão arterial e da osmolaridade plasmática, você poderia esperar um aumento transitório na formação de líquido intersticial e no fluxo de linfa após a ingestão de líquidos adicionais.

Quadro 12.8 A resistência total relativa dos dois circuitos pode ser calculada utilizando a equação *PAM* = *DC* × *RPT*. Com rearranjo dessa equação, *RPT* = *PAM/DC*. Por conseguinte, para o circuito sistêmico, a resistência total = 93/5 = 18,6, ao passo, para o circuito pulmonar, *R* = 15/5 = 3. Por conseguinte, em relação à resistência pulmonar total, a resistência sistêmica é 18,6/3 = 6,2 vezes maior.

Figura 12.56 Ocorre uma redução transitória da pressão nos barorreceptores quando você fica na posição ortostática pela primeira vez. Isso ocorre devido ao impacto significativo da gravidade sobre o fluxo sanguíneo. Enquanto está em decúbito, o efeito da gravidade é mínimo, visto que os barorreceptores e o restante da vasculatura estão basicamente no nível do coração. Ao assumir a posição ortostática, a gravidade oferece resistência ao retorno de sangue abaixo do coração (onde existe a maior parte do volume vascular). Isso diminui transitoriamente o débito cardíaco e, portanto, a pressão arterial. A Seção E deste capítulo fornece uma descrição detalhada desse fenômeno e explica como o corpo compensa os efeitos da gravidade.

Figura 12.57 Como o valor normal em repouso encontra-se no centro da parte mais inclinada da curva, a frequência de potenciais de ação dos barorreceptores tem a máxima sensibilidade a pequenas mudanças da pressão arterial média em ambos os sentidos, e essa sensibilidade pode ser mantida com alterações mínimas para cima ou para baixo no ponto de ajuste homeostático.

Figura 12.59 Sem uma resposta reflexa homeostática corporal total a uma perda excessiva de sangue, poderia ocorrer uma redução potencialmente fatal da pressão arterial e, portanto, da perfusão dos órgãos. Essas respostas reflexas incluem aumento do débito cardíaco sustentado por um aumento do retorno venoso, bem como vasoconstrição arterial. Essas respostas reflexas são mediadas principalmente pelo sistema nervoso autônomo. Embora as respostas apresentadas na figura não substituam o sangue que foi perdido, elas mantêm a pressão de perfusão para os órgãos vitais (como o encéfalo e o coração) até que possa ocorrer reposição do volume sanguíneo (descrita nas figuras subsequentes).

Quadro 12.9 O hematócrito é a fração do volume sanguíneo total constituída pelos eritrócitos. Por conseguinte, neste caso, o hematócrito normal era de 2.300/5.000 × 100 = 46%. Imediatamente após a hemorragia, era de 1.840/4.000 × 100 = 46%; e, dentro de 18 h, caiu para 1.840/4.900 × 100 = 37%. A hemorragia em si não

modifica o hematócrito, visto que há perda de eritrócitos e plasma em proporções iguais. Todavia, nas próximas 18 h, ocorre um deslocamento efetivo de líquido intersticial para o plasma sanguíneo, devido a uma redução da P_c. Como esse deslocamento ocorre mais rapidamente do que a produção de novos eritrócitos, essa "autotransfusão" resultou em diluição dos eritrócitos remanescentes na corrente sanguínea. Nos dias e semanas que se seguem, o aumento da eritropoetina irá estimular a reposição dos eritrócitos perdidos, e o volume de LEC perdido será reposto pela ingestão de líquido e diminuição do débito urinário.

Figura 12.64 A realização de exercício em calor extremo pode resultar em desmaio, devido à incapacidade de manter um fluxo sanguíneo suficiente para o encéfalo. Isso ocorre porque a manutenção da homeostasia da temperatura corporal impõe demandas sobre o sistema cardiovascular além daquelas dos músculos em exercício. As glândulas sudoríparas secretam líquido do plasma na superfície da pele para facilitar o resfriamento evaporativo, e as arteríolas da pele sofrem dilatação, direcionando o sangue para a superfície para o seu resfriamento radiante. Com uma redução do volume sanguíneo e grandes quantidades de fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos e a pele, o débito cardíaco pode não ser suficiente para manter níveis adequados de fluxo para o encéfalo e outros tecidos.

Figura 12.66 A distribuição do fluxo sanguíneo para cada órgão é ajustada de modo a sustentar a capacidade de realização de exercício (ver a Figura 12.64). O principal ajuste consiste em deslocar maior parte do débito cardíaco para os órgãos vitais (como o coração e o músculo esquelético) à custa dos órgãos menos vitais para o desempenho do exercício (como o intestino e os rins). Esse processo é controlado pelo sistema nervoso central principalmente por meio do sistema nervoso autônomo e pelo sistema circulatório, por intermédio de controladores locais do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos. Alguns desses ajustes estão listados no Quadro 12.10. Como veremos no Capítulo 13, essas mudanças na distribuição do fluxo sanguíneo para órgãos que aumentam a atividade metabólica durante o exercício são também acompanhadas de ajustes do sistema respiratório; por exemplo, a frequência respiratória e a profundidade da respiração aumentam para aumentar a captação de oxigênio e retirar o dióxido de carbono produzido pelo músculo em atividade.

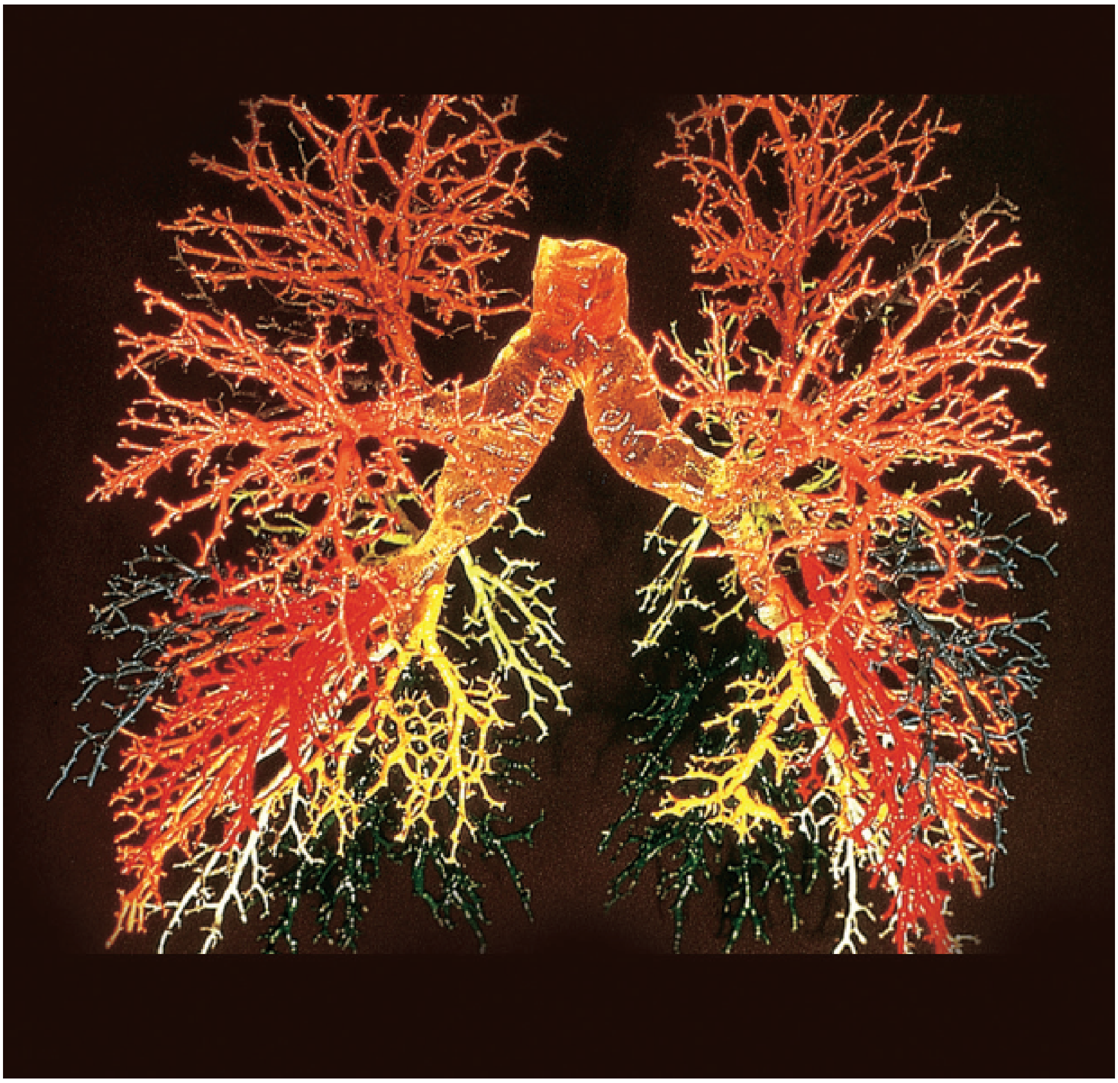
Figura 12.68 O volume diastólico final normal é de 135 mℓ, e o gráfico mostra que o volume sistólico é de aproximadamente 40 mℓ nesse volume para o coração em falência. Por conseguinte, a fração de ejeção seria aproximadamente de 40/135 = 29,6%. Esse valor é significativamente mais baixo do que no coração normal (70/135 = 51,8%).

Figura 12.74 A inibição da coagulação sanguínea seria significativamente maior sem o fator VII. A ativação normal da coagulação sanguínea começa com a ativação do fator VII, que não apenas inicia a via extrínseca, mas também ativa de modo sequencial a via intrínseca quando a trombina ativa os fatores XI, VIII e V. Essa sequência não seria rompida pela ausência do fator XII. Por outro lado, na ausência do fator VII, a via extrínseca não pode ser ativada.

Figura 12.75 Conforme descrito no Capítulo 15, a produção pelas bactérias intestinais pode constituir uma fonte significativa de vitamina K quando a sua ingestão dietética é baixa. O tratamento com antibióticos mata não apenas as bactérias prejudiciais, mas também as bactérias intestinais benéficas que produzem vitamina K. Por conseguinte, é possível que um ciclo prolongado de antibióticos provoque deficiência de vitamina K e, consequentemente, deficiência na síntese dos fatores da coagulação.

CAPÍTULO

13 Fisiologia Respiratória



Molde de resina das artérias e dos brônquios pulmonares.

No capítulo anterior, vimos que o principal papel do sistema circulatório consiste em fornecer nutrientes e oxigênio aos tecidos e em remover o dióxido de carbono e outros produtos de degradação do metabolismo. Neste capítulo, aprenderemos como o **sistema respiratório** está estreitamente associado ao sistema circulatório e é responsável pela captação de oxigênio do ambiente e seu fornecimento ao sangue, bem como pela eliminação de dióxido de carbono a partir do sangue.

A **respiração** tem dois significados: (1) a utilização de oxigênio no metabolismo das moléculas orgânicas pelas células, denominada *respiração interna* ou *celular,* conforme descrito no Capítulo 3; e (2) a troca de oxigênio e de dióxido de carbono entre um organismo e o meio externo, denominada *fisiologia pulmonar*. O adjetivo **pulmonar** refere-se unicamente aos pulmões. O segundo significado é objeto deste capítulo. As células humanas obtêm a maior parte de sua energia a partir das reações químicas envolvendo o oxigênio. Além disso, as células precisam ser capazes de eliminar o dióxido de carbono, o principal produto final do metabolismo oxidativo. Os organismos unicelulares e alguns organismos muito pequenos podem trocar o oxigênio e o dióxido de carbono diretamente com o meio externo, porém esse processo não é possível para a maioria das células de um organismo complexo como o ser humano. Por conseguinte, a evolução dos animais de grande porte exigiu o desenvolvimento de estruturas especializadas para troca de oxigênio e dióxido de carbono com o meio externo. Nos seres humanos e em outros mamíferos, o sistema respiratório inclui as cavidades oral e nasal, os pulmões, uma série de tubos que levam aos pulmões e as estruturas torácicas responsáveis pelo movimento de ar para dentro e para fora dos pulmões durante a respiração.

Durante a leitura sobre a estrutura, a função e o controle do sistema respiratório, encontraremos numerosos exemplos dos princípios gerais de fisiologia que foram delineados no Capítulo 1. O princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física é demonstrado na descrição da ligação do oxigênio e do dióxido de carbono à hemoglobina, no processamento, pelo sangue, do ácido produzido pelo metabolismo e nos fatores que controlam a insuflação e o esvaziamento dos pulmões. A difusão dos gases é um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares. Aprenderemos como as unidades funcionais dos pulmões, os alvéolos, fornecem um primoroso exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela. Por fim, o controle da respiração pelo sistema nervoso central é outro exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. ■

13.1 Organização do sistema respiratório

Existem dois pulmões, o direito e o esquerdo, cada um deles dividido em lobos. Os pulmões consistem principalmente em minúsculos sacos que contêm ar, denominados **alvéolos**, cujo número é de aproximadamente 300 milhões no adulto. Os alvéolos são os locais de troca gasosa com o sangue. As **vias respiratórias** são os tubos pelos quais o ar flui do meio externo para os alvéolos e de volta ao meio externo.

A **inspiração** é o movimento de ar vindo do meio externo através das vias respiratórias para dentro dos alvéolos durante a respiração. A **expiração** é o movimento de ar no sentido oposto. Uma inspiração e uma expiração constituem um **ciclo respiratório**. Durante todo o ciclo respiratório, o ventrículo direito do coração bombeia sangue através das artérias e arteríolas pulmonares para os capilares que circundam cada alvéolo. No adulto sadio em repouso, aproximadamente 4 ℓ de ar fresco entram e saem dos alvéolos por minuto, enquanto = ℓ de sangue, que representam o débito cardíaco, fluem através dos capilares pulmonares. Durante o exercício intenso, o fluxo de ar pode aumentar 20 vezes, enquanto o fluxo sanguíneo aumenta 5 a 6 vezes.

Vias respiratórias e vasos sanguíneos

Durante a inspiração, o ar passa pelo nariz ou pela boca (ou por ambos) e alcança a **faringe**, uma passagem comum para o ar e para o alimento (**Figura 13.1**). A faringe ramifica-se em dois tubos: o esôfago, através do qual o alimento passa para o estômago, e a **laringe**, que faz parte das vias respiratórias. A laringe abriga as **cordas vocais**, duas pregas de tecido elástico estendidas horizontalmente através de seu lúmen. O fluxo de ar que passa pelas cordas vocais provoca a sua vibração, produzindo sons. O nariz, a boca, a faringe e a laringe são denominados, em seu conjunto, **vias respiratórias superiores**.

A laringe abre-se dentro de um longo tubo, a **traqueia**, que, por sua vez, ramifica-se em dois **brônquios**, cada um entrando em um pulmão. Dentro dos pulmões existem mais de 20 gerações de ramificações, cada qual resultando em tubos cada vez mais estreitos, mais curtos e mais numerosos, cujos nomes estão resumidos na **Figura 13.2**. As paredes da traqueia e dos brônquios contêm anéis de cartilagem, que lhes conferem sua forma cilíndrica e os sustentam. Os primeiros ramos das vias respiratórias que não contêm mais cartilagem são denominados **bronquíolos**, os quais se ramificam nos bronquíolos terminais menores. Os primeiros alvéolos começam a aparecer fixados às paredes dos **bronquíolos respiratórios**. O número de alvéolos aumenta nos ductos alveolares (ver Figura 13.2), e, em seguida, as vias respiratórias terminam em grupamentos semelhantes a cachos de uvas, denominados **sacos alveolares**, que consistem totalmente em alvéolos (**Figura 13.3**). Os bronquíolos são circundados por músculo liso, que sofre contração ou relaxamento para alterar o raio bronquiolar, de maneira muito semelhante ao processo de controle do raio dos pequenos vasos sanguíneos (arteríolas), como você aprendeu no Capítulo 12.

As vias respiratórias além da laringe podem ser divididas em duas zonas. A **zona de condução** estende-se da parte superior da traqueia até o término dos bronquíolos terminais. Essa zona não contém alvéolos e não realiza trocas gasosas com o sangue. A **zona respiratória** estende-se a partir dos bronquíolos respiratórios para baixo. Essa zona contém os alvéolos e constitui a região onde ocorrem as trocas gasosas com o sangue.

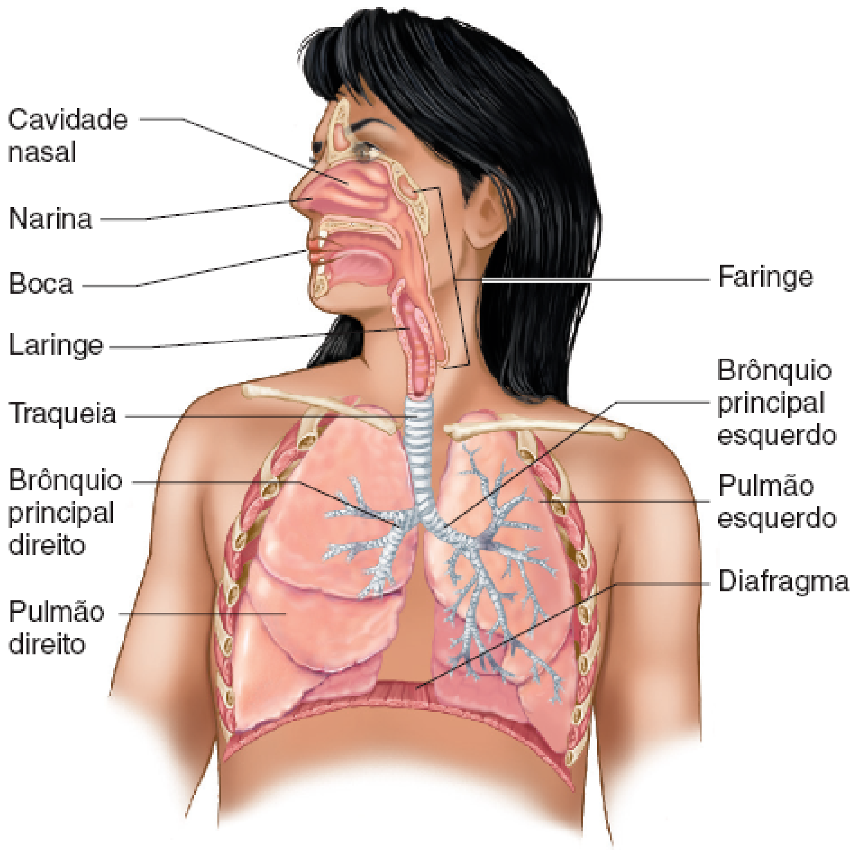


Figura 13.1 Organização do sistema respiratório. As costelas foram removidas na frente, e os pulmões são mostrados de modo a possibilitar a visualização das principais vias respiratórias dentro deles. A figura *não mostra* a continuação posterior da faringe para o esôfago.

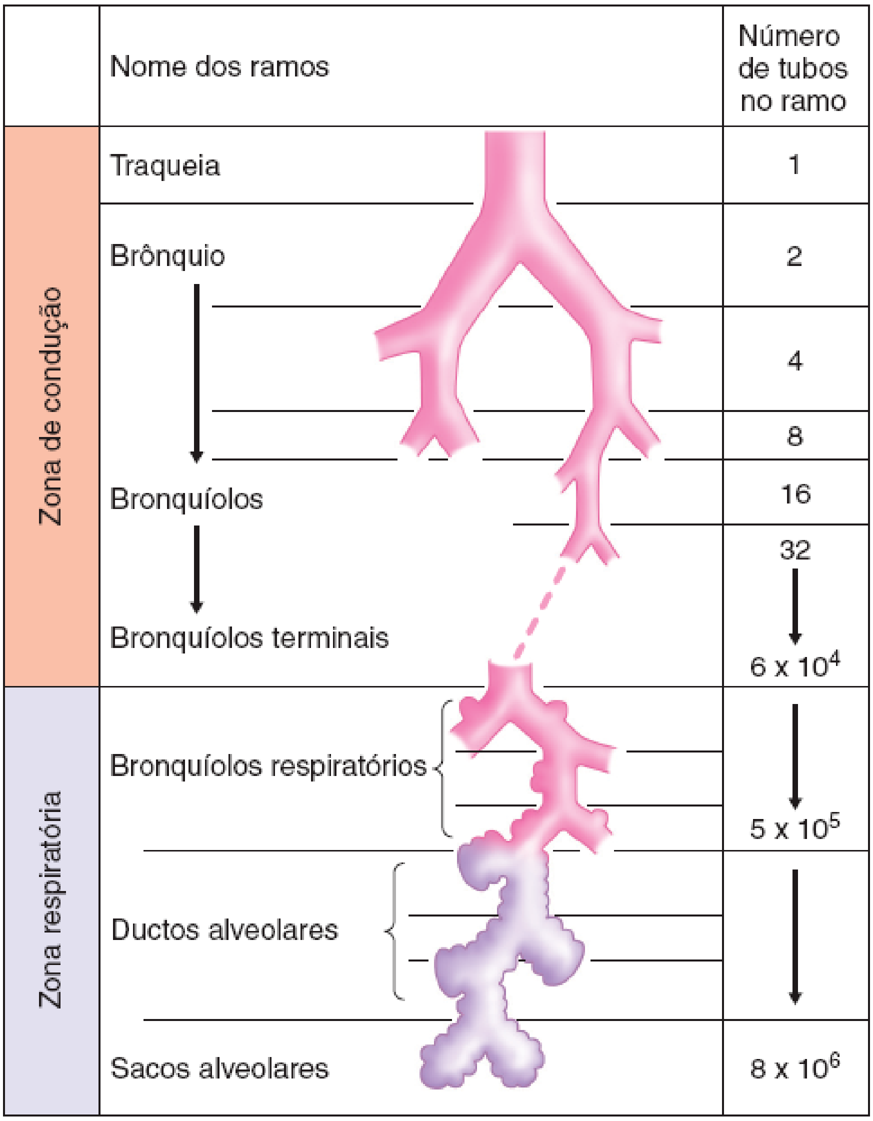


Figura 13.2 Ramificação das vias respiratórias. Não são mostradas as assimetrias nos padrões de ramificação entre as árvores bronquiais direita e esquerda. Os diâmetros das vias respiratórias e dos alvéolos não estão representados em escala.

As cavidades oral e nasal retêm partículas transportadas pelo ar nos pelos nasais e no muco. As superfícies epiteliais das vias respiratórias até o final dos bronquíolos respiratórios contêm cílios, que se movimentam constantemente para cima, em direção à faringe. Essas superfícies também contêm glândulas e células epiteliais individuais que secretam muco, bem como macrófagos, capazes de fagocitar patógenos inalados. A matéria particulada, como a poeira contida no ar inspirado, adere ao muco, que é movido de contínua e lentamente pelos cílios até a faringe e, em seguida, deglutido. Esse processo, chamado processo em escada rolante do muco, é importante para manter os pulmões livres de matéria particulada e das numerosas bactérias que entram no corpo com as partículas de poeira. A atividade ciliar e o número de cílios podem ser reduzidos por numerosos agentes nocivos, incluindo a fumaça no tabagismo crônico. Esse é o motivo pelo qual os fumantes frequentemente tossem, expelindo muco que os cílios normalmente teriam eliminado.

O epitélio das vias respiratórias também secreta um líquido aquoso sobre o qual o muco pode se mover livremente. A produção desse líquido está comprometida na doença denominada ***fibrose cística*** (***FC***), a doença genética letal mais comum entre caucasianos, na qual a camada de muco torna-se espessa e desidratada, causando obstrução das vias respiratórias. A FC é causada por uma mutação autossômica recessiva em um canal de cloreto epitelial, denominado **regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR)**. Isso resulta em problemas com o movimento de íons e de água através das membranas celulares, levando ao espessamento das secreções e a uma alta incidência de infecção pulmonar. A FC é habitualmente tratada com (1) terapia para melhorar a depuração de muco do pulmão e (2) uso agressivo de antibióticos para prevenir a pneumonia. Embora o tratamento da FC tenha melhorado nessas últimas décadas, a expectativa de vida mediana continua sendo apenas de cerca de 35 anos. Por fim, pode haver necessidade de transplante de pulmão. Além dos pulmões, outros órgãos são habitualmente afetados – particularmente os órgãos secretores associados ao trato gastrintestinal (p. ex., o pâncreas exócrino, conforme descrito no Capítulo 15).

A constrição dos bronquíolos em resposta à irritação ajuda a impedir a entrada de matéria particulada e de irritantes aos locais de troca gasosa. Outro mecanismo protetor contra a infecção é proporcionado pelos macrófagos que estão presentes nas vias respiratórias e nos alvéolos. Essas células incorporam e destroem partículas e bactérias inaladas que alcançaram os alvéolos. Os macrófagos, assim como o epitélio ciliado das vias respiratórias, são danificados pela fumaça de tabaco e por poluentes do ar. A fisiologia da zona de condução está resumida no **Quadro 13.1**.

Em geral, os vasos sanguíneos pulmonares acompanham as vias respiratórias e também sofrem numerosas ramificações. Os menores desses vasos ramificam-se em redes de capilares, que suprem ricamente os alvéolos (ver Figura 13.3). Como vimos no Capítulo 12, a circulação pulmonar possui uma resistência muito baixa ao fluxo de sangue em comparação com a circulação sistêmica, e, por esse motivo, as pressões dentro de todos os vasos sanguíneos pulmonares são baixas. Essa é uma importante adaptação que reduz ao máximo o acúmulo de líquido nos espaços intersticiais dos pulmões (ver Figura 12.45 para uma descrição das forças de Starling e o movimento de líquidos através dos capilares).

Local das trocas gasosas | Alvéolos

Os alvéolos são minúsculos sacos ocos, cujas extremidades abertas são contínuas com os lumens das vias respiratórias (**Figura 13.4A).** Tipicamente, o ar em dois alvéolos adjacentes é separado por uma única parede alveolar. A maior parte da superfície da parede em contato com o ar é revestida por uma camada contínua com espessura de uma única célula, constituída por células epiteliais planas, denominadas **células alveolares tipo I**. Intercaladas entre essas células estão células especializadas mais espessas, denominadas **células alveolares tipo II** (**Figura 13.4B**), que produzem uma substância semelhante a um detergente, denominada surfactante, a qual, como veremos adiante, é importante para impedir o colapso dos alvéolos.

As paredes alveolares contêm capilares e um espaço intersticial muito pequeno, que consiste em líquido intersticial e em uma rede frouxa de tecido conjuntivo (ver Figura 13.4B). Em muitos locais, o espaço intersticial está ausente, e as membranas basais do epitélio de superfície alveolar e do endotélio da parede dos capilares se fundem. Em virtude desse arranjo anatômico singular, o sangue dentro de um capilar da parede alveolar é separado do ar dentro do alvéolo por uma barreira extremamente fina (0,2 μm, em comparação com o diâmetro de 7 μm de um eritrócito de tamanho médio). A área de superfície total dos alvéolos em contato com os capilares tem aproximadamente o tamanho de uma quadra de tênis. Essa extensa área e a finura da barreira possibilitam a rápida troca de grandes quantidades de oxigênio e de dióxido de carbono por difusão. Esses são exemplos excelentes de dois dos princípios gerais de fisiologia: os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de materiais (nesse caso, oxigênio e dióxido de carbono) e energia entre compartimentos; a estrutura (nesse caso, a finura da barreira de difusão e a enorme área de superfície para troca gasosa) é um determinante da função e coevoluiu com ela (a transferência de oxigênio e de dióxido de carbono entre o ar alveolar e o sangue nos capilares pulmonares).

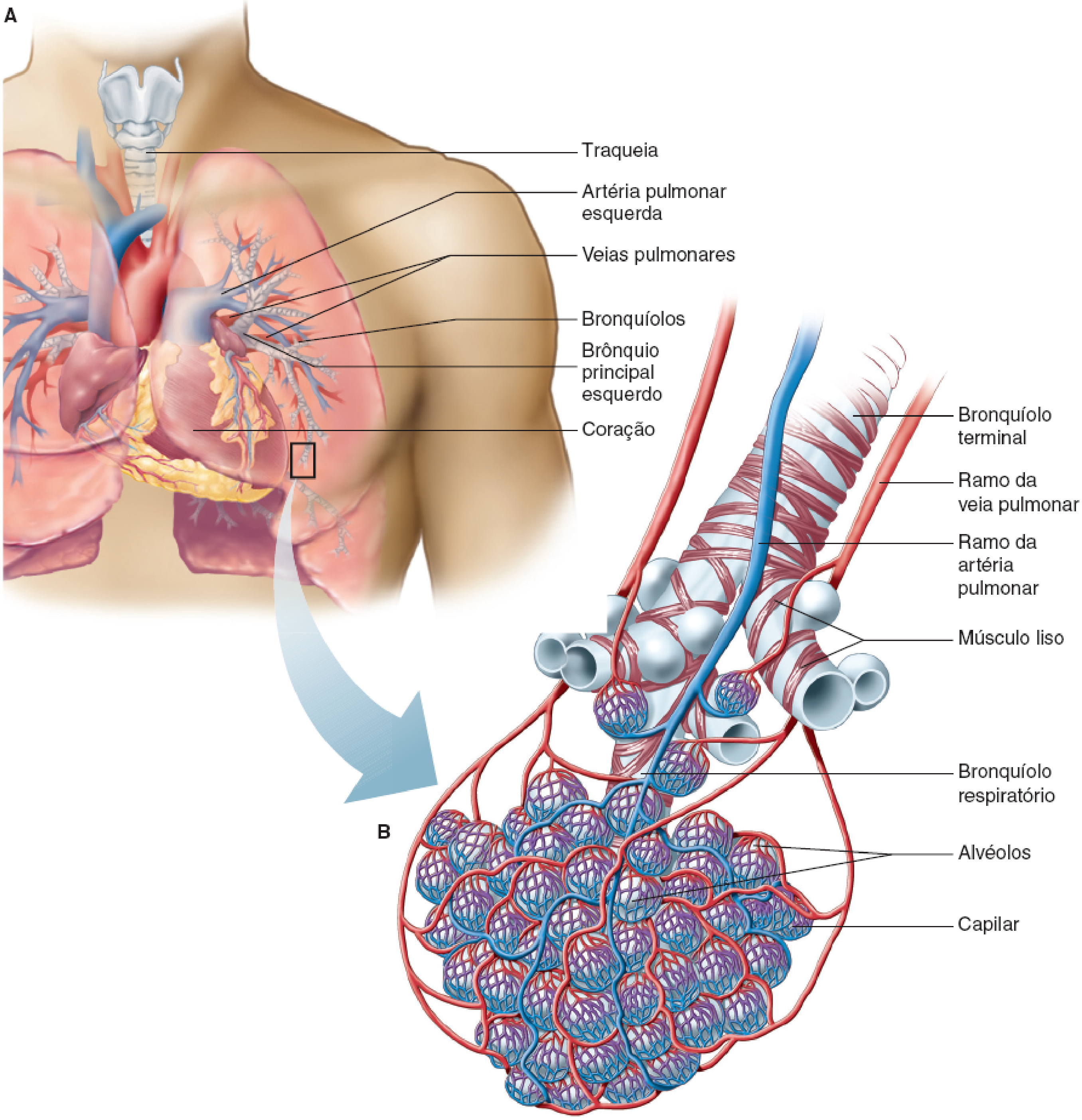


Figura 13.3 Relações entre os vasos sanguíneos e as vias respiratórias. **A.** O pulmão aparece transparente, de modo que as relações sejam visíveis. As vias respiratórias além dos bronquíolos são demasiado pequenas para serem visualizadas. **B.** Um aumento de um pequeno detalhe da parte (**A**) mostra a continuação das vias respiratórias e os grupamentos de alvéolos em suas extremidades. Praticamente todo o pulmão, não apenas sua superfície, consiste nesses grupamentos. O vermelho representa o sangue oxigenado, e o azul, o sangue desoxigenado.

Quadro 13.1	Funções da zona de condução das vias respiratórias.
Fornece uma via de baixa resistência para o fluxo de ar. A resistência é fisiologicamente regulada por alterações na contração do músculo liso bronquiolar e por forças físicas que atuam sobre as vias respiratórias	
Defende o organismo contra micróbios, substâncias químicas tóxicas e outros materiais estranhos. Essa função é desempenhada pelos cílios, muco e macrófagos	
Aquece e umedece o ar	
Participa na produção de sons (cordas vocais)	

Em algumas das paredes alveolares, existem poros que possibilitam o fluxo de ar entre os alvéolos. Essa via pode ser muito importante quando as vias respiratórias que levam a um alvéolo estão ocluídas por doença, visto que uma certa quantidade de ar ainda pode entrar no alvéolo através dos poros entre ele e os alvéolos adjacentes.

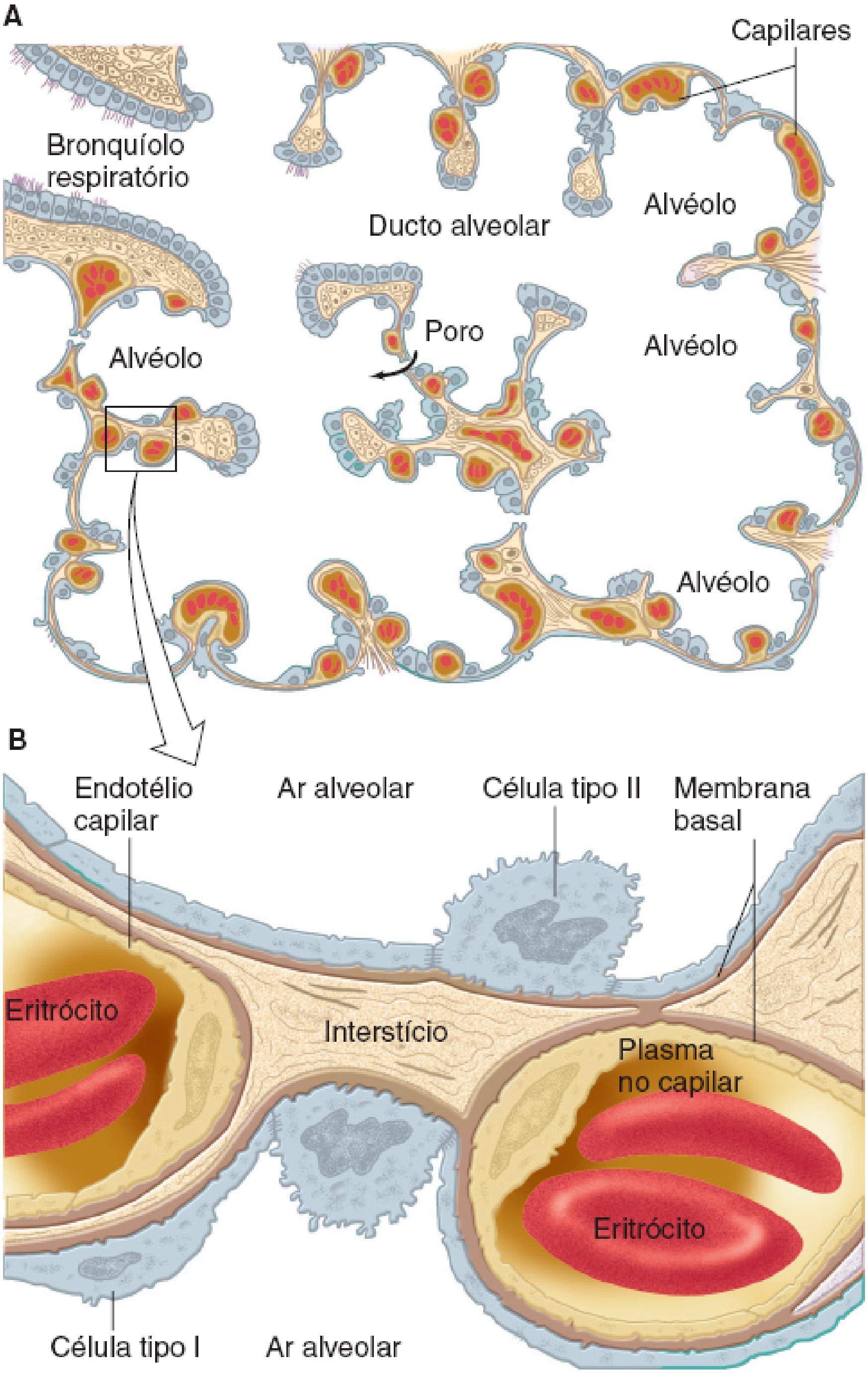


Figura 13.4 A. Corte transversal através de uma área da zona respiratória. Existem 18 alvéolos nesta figura, dos quais apenas quatro estão indicados. Dois alvéolos frequentemente compartilham uma parede em comum. **B.** Aumento esquemático de uma parte de uma parede alveolar.

Aplicação do conceito

- Quais seriam as consequências de uma inflamação que provocasse um acúmulo de líquido nos alvéolos e espaços intersticiais?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Relação dos pulmões com a parede torácica

Os pulmões, assim como o coração, estão situados no **tórax**, o compartimento do corpo entre o pescoço e o abdome. O tórax é um compartimento fechado, delimitado no pescoço por músculos e tecido conjuntivo, e totalmente separado do abdome por uma grande lâmina de músculo esquelético em formato de cúpula, denominada **diafragma** (ver Figura 13.1). A parede do tórax é formada pela coluna vertebral, pelas costelas, pelo esterno e por vários grupos de músculos que se estendem entre as costelas,

chamados coletivamente de **músculos intercostais**. A parede torácica também contém grandes quantidades de tecido conjuntivo com propriedades elásticas.

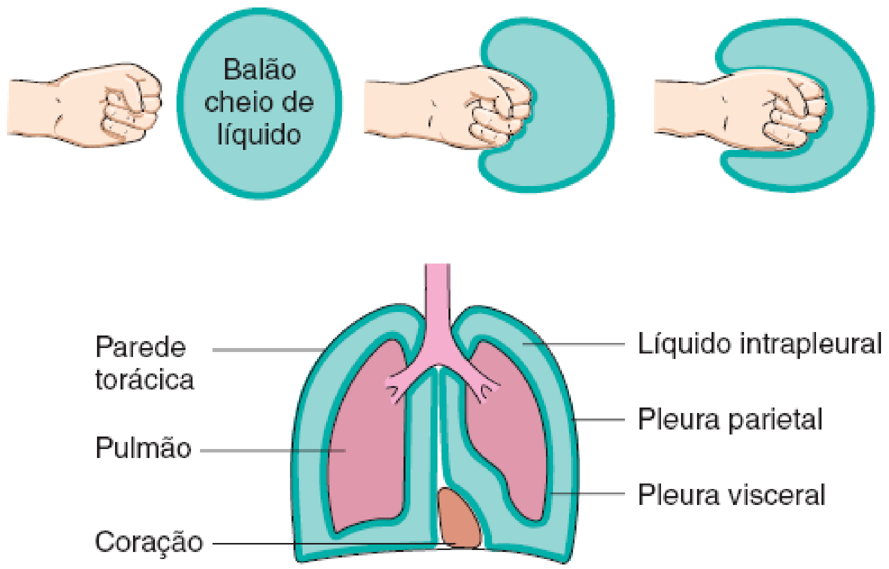


Figura 13.5 Relação dos pulmões, da pleura e da parede torácica, fazendo analogia com um punho empurrando um balão cheio de líquido. Observe que não existe nenhuma comunicação entre os líquidos intrapleurais direito e esquerdo. Para fins de ilustração, o volume de líquido intrapleural está acentuadamente exagerado. Normalmente, consiste em uma camada de líquido extremamente fina entre a membrana pleural que reveste a superfície interna da parede torácica (a pleura parietal) e a membrana que reveste a superfície externa dos pulmões (a pleura visceral).

Cada pulmão é circundado por um saco totalmente fechado, o **saco pleural**, que consiste em uma delgada lâmina de células, denominada **pleura**. O saco pleural de um pulmão é separado daquele do outro pulmão. A relação entre um pulmão e o seu saco pleural pode ser visualizada imaginando-se o que ocorre quando você empurra o seu punho para dentro de um balão cheio de líquido. O braço mostrado na **Figura 13.5** representa o brônquio principal que leva ao pulmão, o punho é o pulmão e o balão é o saco pleural. O punho torna-se revestido por uma superfície do balão. Além disso, o balão é empurrado de volta sobre ele próprio, de modo que as suas superfícies opostas ficam próximas uma da outra, porém ainda separadas por uma fina camada de líquido. Diferentemente, da mão e do balão, a superfície pleural que reveste o pulmão, conhecida como **pleura visceral**, está firmemente fixada ao pulmão por tecido conjuntivo. De modo semelhante, a camada externa, denominada **pleura parietal**, está fixada à parede torácica interna e ao diafragma, revestindo-os. As duas camadas de pleura em cada saco estão muito próximas uma da outra, porém não fixadas uma à outra. Em vez disso, estão separadas por uma camada extremamente fina de **líquido intrapleural**, cujo volume total é de apenas alguns mililitros. O líquido intrapleural circunda totalmente os pulmões e lubrifica as superfícies pleurais, de modo que possam deslizar uma sobre a outra durante a respiração. Como veremos na próxima seção, a ocorrência de mudanças na pressão hidrostática do líquido intrapleural – a **pressão intrapleural** (P_{ip}) – faz com que os pulmões e a parede torácica se movimentem para dentro e para fora durante a respiração normal.

Um modo de visualizar a aposição das duas superfícies pleurais consiste em colocar uma pequena gota de água entre duas lâminas de microscópio. As duas lâminas podem deslizar facilmente uma sobre a outra, porém é muito difícil separá-las.

13.2 Ventilação e mecânica pulmonar

Esta seção enfatiza que os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física, um dos princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1. A compreensão das forças que controlam a insuflação e o esvaziamento dos pulmões e o fluxo de ar entre o pulmão e o ambiente exige algum conhecimento de várias leis fundamentais da física. Além disso, é necessário compreender essas forças para reconhecer vários eventos fisiopatológicos, como o colapso do pulmão em decorrência de um vazamento de ar na cavidade torácica. Começaremos com uma visão geral desses processos físicos e das etapas envolvidas na respiração (**Figura 13.6**) antes de examinarmos detalhadamente cada etapa.

A **ventilação** é definida como a troca de ar entre a atmosfera e os alvéolos. À semelhança do sangue, o ar se move por fluxo de massa de uma região de alta pressão para uma região de baixa pressão. O fluxo de massa pode ser descrito pela seguinte equação

$$F = \Delta P/R \quad \textbf{(13.1)}$$

O fluxo (F) é proporcional à diferença de pressão (ΔP) entre dois pontos e inversamente proporcional à resistência (R). (Observe que essa equação é a mesma utilizada para descrever o movimento de sangue através dos vasos sanguíneos, conforme descrito no Capítulo 12.) Para entrada ou saída do fluxo de ar dos pulmões, as pressões relevantes são a pressão dos gases nos

alvéolos – **a pressão alveolar (P_{alv})** – e a pressão gasosa no nariz e na boca, normalmente a **pressão atmosférica (P_{atm})**, que é a pressão do ar que circunda o corpo:

$$F = (P_{alv} - P_{atm})/R \qquad \textbf{(13.2)}$$

É preciso fazer aqui uma observação muito importante: todas as pressões no sistema respiratório, assim como no sistema cardiovascular, são fornecidas *em relação à pressão atmosférica,* que é de 760 mmHg ao nível do mar, mas diminui proporcionalmente ao aumento da altitude. Por exemplo, a pressão alveolar entre as respirações é considerada 0 mmHg, o que significa que é a mesma da pressão atmosférica em qualquer altitude. A partir da equação 13.2, quando não há nenhum fluxo de ar, $F = 0$; por conseguinte, $P_{alv} - P_{atm} = 0$ e $P_{alv} = P_{atm}$. Ou seja, quando não há nenhum fluxo de ar e a via respiratória está aberta para a atmosfera, a pressão nos alvéolos é igual à pressão da atmosfera.

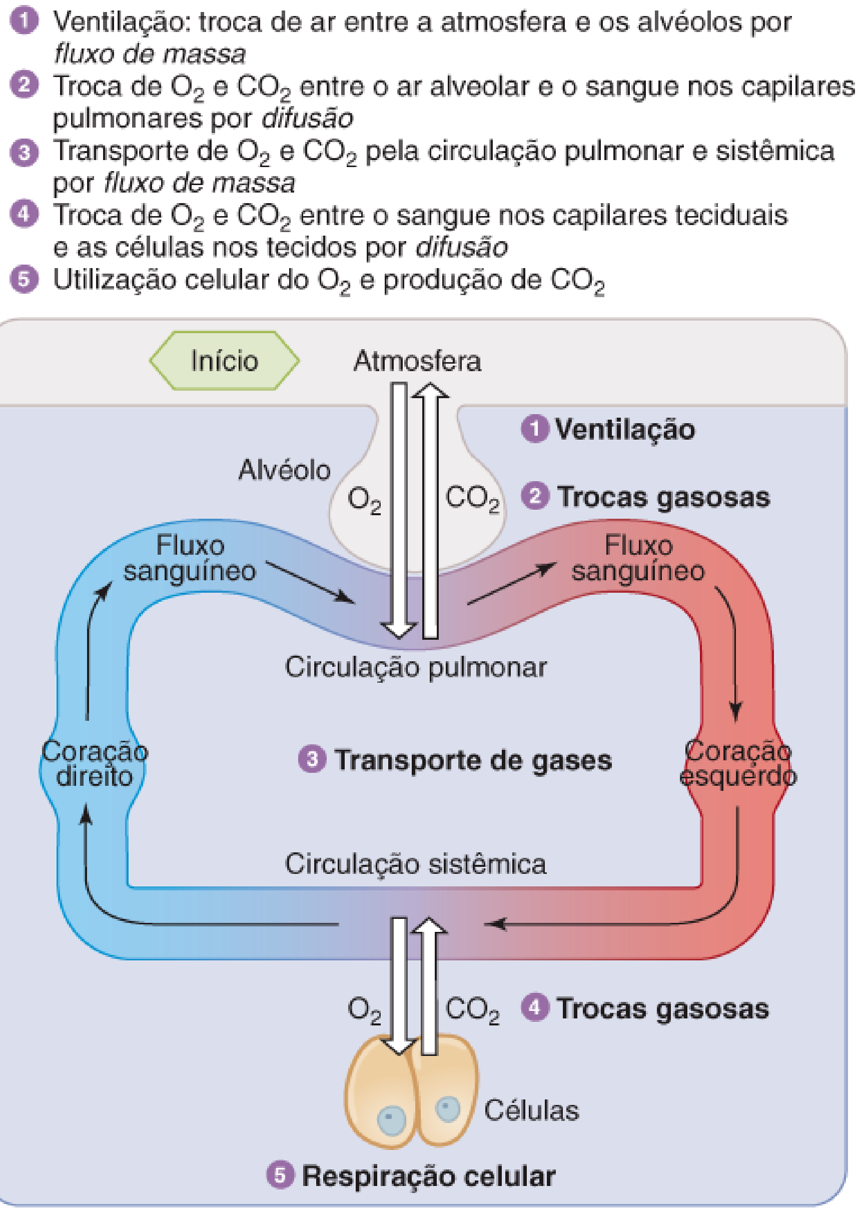


Figura 13.6 Etapas da respiração.

Durante a ventilação, o ar se move para dentro e para fora dos pulmões, visto que a pressão alveolar é alternadamente menor e maior do que a pressão atmosférica (**Figura 13.7**). De acordo com a equação 13.2, que descreve o fluxo de ar, um valor negativo reflete um gradiente de pressão dirigido para dentro, enquanto um valor positivo indica um gradiente dirigido para fora. Por conseguinte, quando a P_{alv} é menor do que a P_{atm}, $P_{alv} - P_{atm}$ é negativa, e o fluxo de ar é dirigido para dentro (inspiração). Quando a P_{alv} é maior do que a P_{atm}, $P_{alv} - P_{atm}$ é positiva, e o fluxo de ar é dirigido para fora (expiração). Essas alterações da pressão alveolar são causadas, como veremos adiante, por mudanças nas dimensões da parede torácica e dos pulmões.

Para compreender como uma mudança nas dimensões do pulmão provoca uma alteração da pressão alveolar, você precisa aprender mais um princípio básico descrito pela **lei de Boyle**, que é representada pela equação $P_1V_1 = P_2V_2$ (**Figura 13.8**). Em temperatura constante, a relação entre a pressão (P) exercida por um número fixo de moléculas de gás e o volume (V) de seu recipiente é a seguinte: um aumento no volume do recipiente diminui a pressão do gás, enquanto uma diminuição no volume do

recipiente aumenta a pressão. Em outras palavras, em um sistema fechado, a pressão de um gás e o volume de seu recipiente são inversamente proporcionais.

É fundamental reconhecer a sequência correta dos eventos que determinam a inspiração e, em seguida, a expiração. Durante a inspiração e a expiração, o volume do "recipiente" – os pulmões – é alterado, e essas mudanças causam então, pela lei de Boyle, as alterações da pressão alveolar que impulsionam o fluxo de ar para dentro ou para fora dos pulmões. Por conseguinte, nossas descrições da ventilação devem focar em como são produzidas as mudanças nas dimensões dos pulmões.

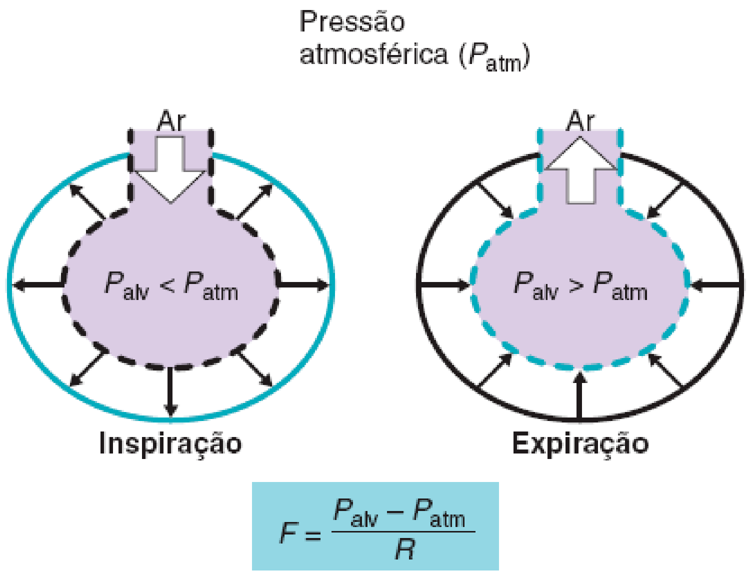


Figura 13.7 Relações necessárias para a ventilação. Quando a pressão alveolar (P_{alv}) é menor que a atmosférica (P_{atm}), o ar entra nos pulmões. O fluxo (F) é diretamente proporcional à diferença de pressão ($P_{atv} - P_{atm}$) e inversamente proporcional à resistência (R) das vias respiratórias. As linhas pretas mostram a posição do pulmão no início da inspiração ou da expiração, enquanto as *linhas azuis* mostram a posição no final da inspiração ou da expiração.

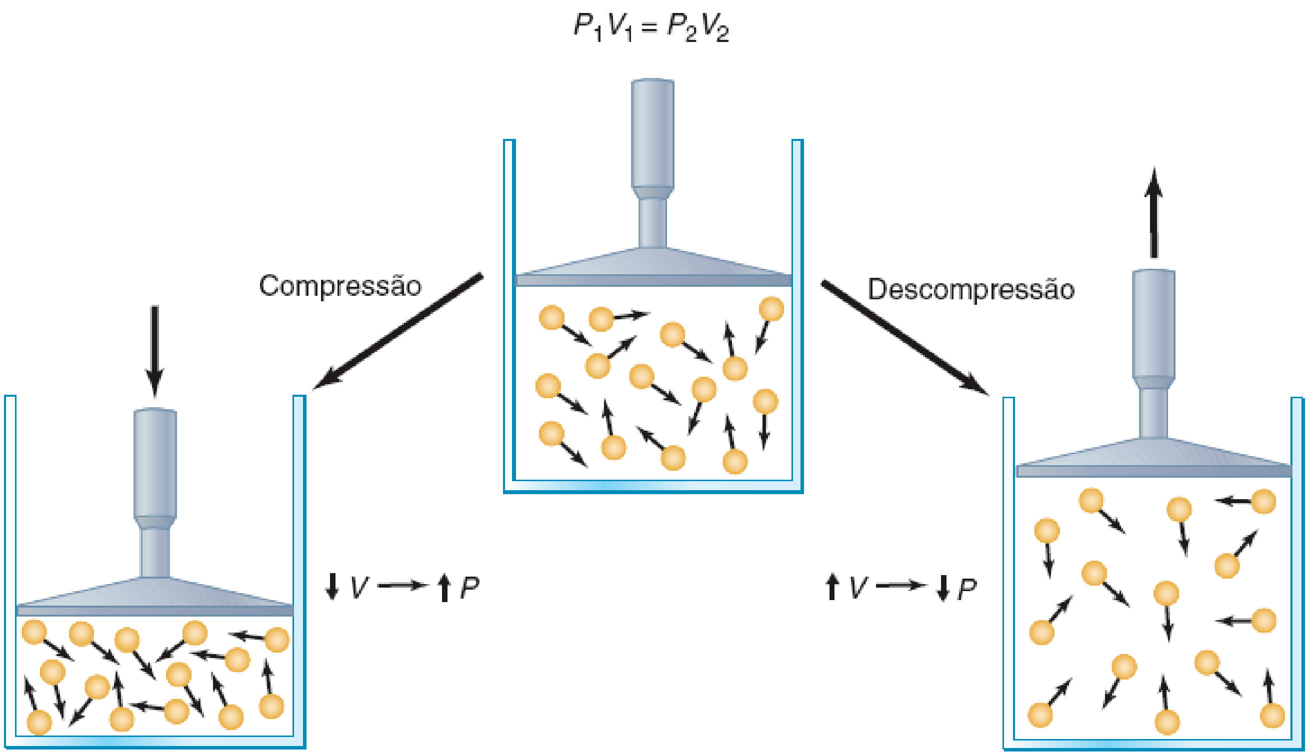


Figura 13.8 Lei de Boyle: a pressão exercida por um número constante de moléculas de gás (em temperatura constante) é inversamente proporcional ao volume do recipiente. Quando recipiente é comprimido, a pressão no seu interior aumenta. Quando o recipiente é descomprimido, a pressão no seu interior diminui.

Não existem músculos fixados à superfície dos pulmões para tracioná-los e abri-los ou para empurrá-los e fechá-los. Em vez disso, os pulmões são estruturas elásticas e passivas – como os balões de ar – e, por conseguinte, seu volume depende de outros fatores. O primeiro deles é a diferença de pressão entre o interior e o exterior do pulmão, denominada **pressão transpulmonar (P_{tp})**. O segundo fator é o grau de distensibilidade dos pulmões, que determina a extensão de sua expansão para uma determinada

mudança da P_{tp}. O restante desta seção e as três seções seguintes focarão na pressão transpulmonar; a distensibilidade será discutida posteriormente, na seção sobre complacência pulmonar.

A pressão no interior dos pulmões é a pressão de ar dentro dos alvéolos (P_{alv}), enquanto a pressão fora dos pulmões é a pressão do líquido intrapleural que circunda os pulmões (P_{ip}). Por conseguinte,

$$\text{Pressão transpulmonar} = P_{alv} - P_{ip}$$
$$P_{tp} = P_{alv} - P_{ip} \tag{13.3}$$

Compare essa equação com a equação 13.2 (que descreve o fluxo de ar para dentro ou para fora dos pulmões), visto que será essencial distinguir essas equações uma da outra (**Figura 13.9**).

A pressão transpulmonar é a **pressão transmural** que governa as propriedades estáticas dos pulmões. *Transmural* significa "através de uma parede" e, por convenção, é representada pela pressão no interior da estrutura (P_{in}) menos a pressão fora da estrutura (P_{ex}). A insuflação de uma estrutura semelhante a um balão, como os pulmões, exige um aumento da pressão transmural, de modo que a P_{in} aumente em relação à P_{ex}.

O **Quadro 13.2** e a Figura 13.9 mostram as principais pressões transmurais do sistema respiratório. A pressão transmural que atua sobre os pulmões (P_{tp}) é igual a $P_{alv} - P_{ip}$ e, sobre a parede torácica, (P_{pt}) é igual a $P_{ip} - P_{atm.}$ Os músculos da parede torácica sofrem contração e provocam a expansão da parede torácica durante a inspiração; simultaneamente, ocorre contração do diafragma para baixo, aumentando ainda mais a cavidade torácica. À medida que o volume da cavidade torácica se expande, a P_{ip} diminui. Em consequência, a P_{tp} torna-se mais positiva e ocorre expansão dos pulmões. Nesse processo, a P_{alv} torna-se mais negativa em comparação com a P_{atm} (em virtude da lei de Boyle), e o ar flui para dentro (inspiração, equação 13.2). Por conseguinte, a pressão transmural através dos pulmões (P_{tp}) é aumentada para enchê-los de ar por meio da redução ativa da pressão que circunda os pulmões (P_{ip}) em relação à pressão existente dentro dos pulmões (P_{alv}). Quando ocorre relaxamento dos músculos respiratórios, a retração elástica dos pulmões impulsiona a expiração passiva de volta ao ponto de início.

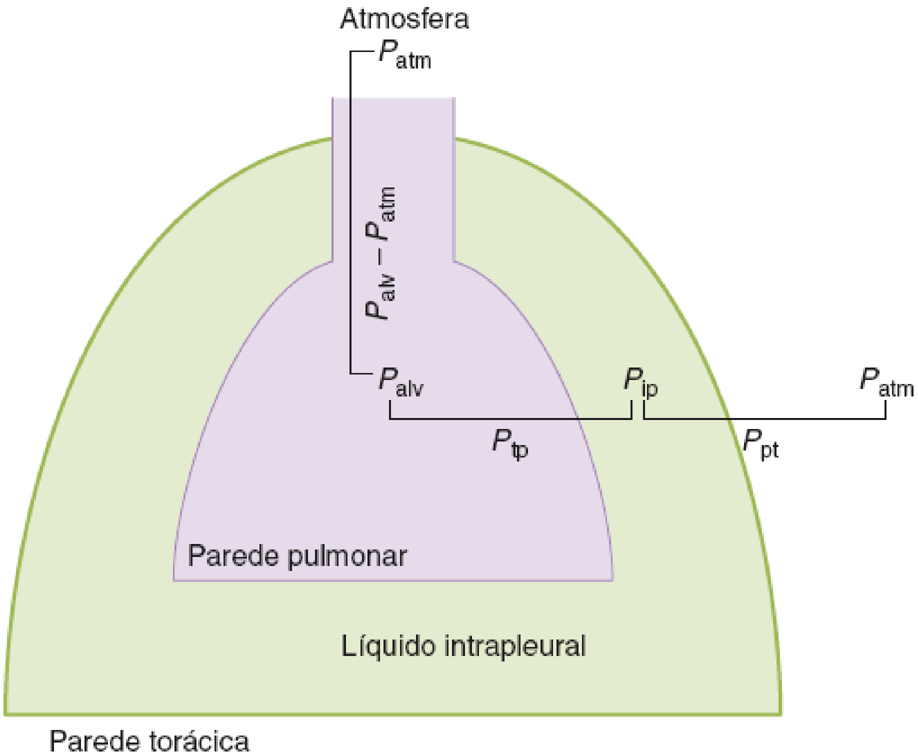


Figura 13.9 Diferenças de pressão envolvidas na ventilação. A pressão transpulmonar ($P_{tp} = P_{alv} - P_{ip}$) é um determinante do tamanho do pulmão. A pressão intrapleural (P_{ip}) em repouso é um equilíbrio entre a tendência do pulmão a sofrer colapso e a tendência da parede torácica a se expandir. A P_{pt} representa a pressão transmural através da parede torácica ($P_{ip} - P_{atm}$). A $P_{alv} - P_{atm}$ é o gradiente de pressão propulsor para a entrada e a saída do fluxo de ar nos pulmões. (O volume de líquido intrapleural está acentuadamente exagerado para maior clareza visual.)

Quadro 13.2	**Duas pressões transmurais importantes do sistema respiratório.**		
Pressão transmural	**$P_{in} - P_{ex}$***	**Valor em repouso**	**Notas explicativas**
Transpulmonar (P_{tp})	$P_{alv} - P_{ip}$	0 – [– 4] = 4 mmHg	Diferença de pressão que mantém os pulmões abertos (opõe-se à retração elástica do pulmão para dentro)
Parede torácica (P_{pt})	$P_{ip} - P_{atm}$	– 4 – 0 = – 4	Diferença de pressão que mantém a parede torácica para dentro

	mmHg	(opõe-se à retração elástica da parede torácica para fora)

*P_{in} é a pressão no interior da estrutura; P_{ex} é a pressão que circunda a estrutura.

Como um equilíbrio estável das pressões transmurais é obtido entre as respirações?

A **Figura 13.10** ilustra as pressões transmurais do sistema respiratório em repouso – ou seja, no final de uma expiração não forçada, quando os músculos respiratórios estão relaxados, e não há nenhum fluxo de ar. Por definição, se não houver nenhum fluxo de ar e as vias respiratórias estiverem abertas para a atmosfera, P_{alv} precisa ser igual a P_{atm} (ver a equação 13.2). Como os pulmões sempre possuem ar em seu interior, a pressão transmural dos pulmões (P_{tp}) precisa ser sempre positiva; por conseguinte, $P_{alv} > P_{ip}$. Em repouso, quando não há fluxo de ar e a $P_{alv} = 0$, P_{ip} precisa ser negativa, proporcionando a força que mantém os pulmões abertos e a parede torácica para dentro.

Que forças fazem com que a P_{ip} seja negativa? A primeira, a **retração elástica** dos pulmões, é definida como a tendência de uma estrutura elástica a se opor ao estiramento ou distorção. Mesmo em repouso, os pulmões contêm ar, e a sua tendência natural é colapsar em virtude da retração elástica. Os pulmões são mantidos abertos pela P_{tp} positiva, que, em repouso, opõe-se exatamente à retração elástica. Em segundo lugar, a parede torácica também possui retração elástica e, em repouso, a sua tendência natural é expandir-se. Em repouso, essas pressões transmurais opostas equilibram-se umas com as outras.

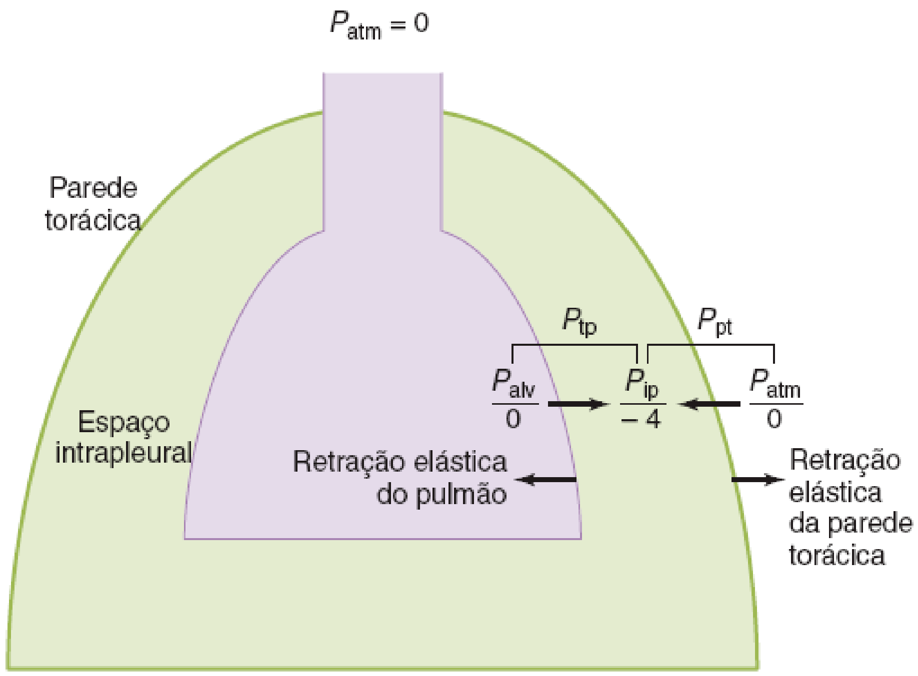


Figura 13.10 Pressões alveolar (P_{alv}), intrapleural (P_{ip}), transpulmonar (P_{tp}) e transtorácica (P_{pt}) (mmHg) no final de uma expiração não forçada – ou seja, entre respirações quando não há fluxo de ar. A pressão transpulmonar ($P_{alv} – P_{ip}$) opõe-se exatamente à retração elástica do pulmão, e o volume pulmonar permanece estável. De modo semelhante, a pressão transtorácica ($P_{ip} – P_{atm}$) é equilibrada pela retração elástica da parede torácica para fora. Observe que a pressão transmural é a pressão dentro da parede menos a pressão fora da parede. (O volume de líquido intrapleural está acentuadamente exagerado para maior clareza.)

Como os pulmões tendem a sofrer colapso e a parede torácica tende a se expandir, eles apenas se movem muito levemente, afastando-se um do outro. Isso produz um aumento infinitesimal do espaço intrapleural preenchido de líquido entre eles. Todavia, o líquido não pode se expandir da mesma maneira que o ar, de modo que até mesmo esse aumento mínimo do espaço intrapleural – tão pequeno que as superfícies pleurais ainda permanecem em contato entre si – diminui a pressão intrapleural abaixo da pressão atmosférica. Dessa maneira, a retração elástica tanto dos pulmões como da parede torácica cria a pressão intrapleural subatmosférica que os mantém separados por uma distância extremamente pequena. Imagine-se tentando separar as duas lâminas de vidro entre as quais foi colocada uma gota d'água. A pressão do líquido gerada entre as lâminas será menor do que a pressão atmosférica.

A importância da pressão transpulmonar na obtenção desse equilíbrio estável pode ser observada quando, durante uma cirurgia ou em caso de traumatismo, a parede torácica é perfurada sem causar dano aos pulmões. O ar atmosférico penetra no espaço intrapleural através da ferida, um fenômeno denominado ***pneumotórax***, e a pressão intrapleural aumenta de –4 mmHg para 0 mmHg. Ou seja, a P_{ip} aumenta 4 mmHg abaixo da P_{atm} para um valor de P_{ip} igual à P_{atm}. A pressão transpulmonar que atua para manter o pulmão aberto é eliminada, e o pulmão sofre colapso (**Figura 3.11**).

Ao mesmo tempo, a parede torácica move-se para fora, visto que a sua retração elástica não sofre mais oposição. Na Figura 13.11, observe também que o pneumotórax pode ocorrer quando há um orifício no pulmão, causando vazamento de uma quantidade significativa de ar do interior do pulmão para o espaço pleural. Por exemplo, essa situação pode ocorrer quando se

aplica uma alta pressão das vias respiratórias durante a ventilação artificial de um prematuro, cuja tensão superficial pulmonar é elevada e os pulmões são frágeis. A cavidade torácica é dividida em lados direito e esquerdo pelo mediastino – parte central do tórax, que contém o coração, a traqueia, o esôfago e outras estruturas –, de modo que o pneumotórax é habitualmente unilateral.

Inspiração

As **Figuras 13.12** e **13.13** fornecem um resumo dos eventos que ocorrem durante a inspiração normal em repouso. A inspiração é iniciada pela contração do diafragma induzida neuralmente e pelos músculos intercostais externos localizados entre as costelas (**Figura 13.14**). O diafragma é o músculo inspiratório mais importante, que atua durante a respiração tranquila normal. Quando a ativação dos neurônios motores nos **nervos frênicos** que inervam o diafragma causa sua contração, sua cúpula move-se para baixo e para dentro do abdome, expandindo o tórax (ver Figura 13.14). Simultaneamente, a ativação dos neurônios motores nos nervos intercostais que inervam os músculos intercostais inspiratórios provoca a sua contração, levando a um movimento das costelas para cima e para fora e a um aumento adicional no tamanho do tórax. Observe também, na Figura 13.14, que existem vários outros conjuntos de músculos que participam na expansão da cavidade torácica, os quais se tornam importantes durante a inspiração máxima.

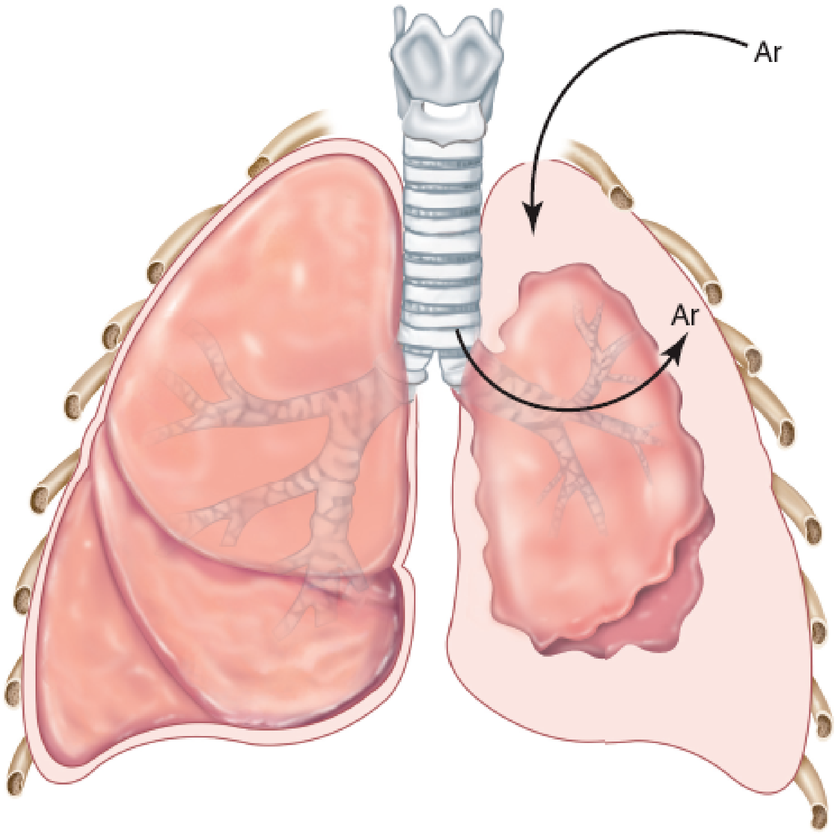


Figura 13.11 Pneumotórax. O pulmão sofre colapso à medida que o ar entra a partir da cavidade pleural, do interior dos pulmões ou da atmosfera por meio da parede torácica. A combinação de retração elástica do pulmão e tensão superficial provoca colapso do pulmão quando as pressões pleural e das vias respiratórias tornam-se iguais.

Aplicação do conceito

- Como um pulmão colapsado pode se expandir novamente em um paciente com pneumotórax? (*Dica:* que alterações da P_{ip} e P_{tp} seriam necessárias para reexpandir o pulmão?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O ponto crucial é que a contração dos músculos inspiratórios, ao aumentar *ativamente* o tamanho do tórax, perturba a estabilidade estabelecida por forças puramente elásticas entre as respirações. Quando o tórax aumenta de tamanho, a parede torácica move-se muito levemente, afastando-se da superfície pulmonar. Por conseguinte, a pressão do líquido intrapleural torna-se ainda mais subatmosférica do que era entre as respirações. Essa diminuição da pressão intrapleural *aumenta* a pressão transpulmonar. Por conseguinte, a força que atua para expandir os pulmões – a pressão transpulmonar – é agora maior do que a retração elástica exercida pelos pulmões nesse momento, de modo que os pulmões se expandem ainda mais. Observe na Figura 13.13 que, no final da inspiração, o equilíbrio *através dos pulmões* é novamente estabelecido, visto que os pulmões mais insuflados exercem maior retração elástica, a qual se iguala à pressão transpulmonar aumentada. Em outras palavras, o volume

pulmonar é estável sempre que a pressão transpulmonar estiver equilibrada pela retração elástica dos pulmões (*i. e.*, no final tanto da inspiração quanto da expiração, quando não há nenhum fluxo de ar).

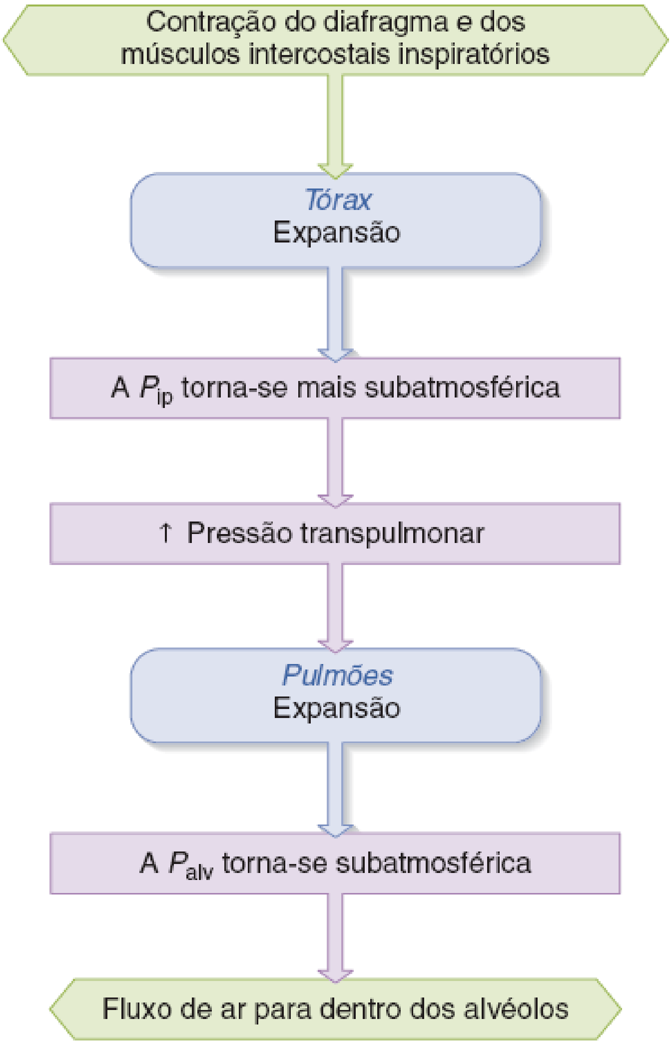


Figura 13.12 Sequência de eventos durante a inspiração. A Figura 13.13 ilustra esses eventos quantitativamente.

Por conseguinte, quando a contração dos músculos inspiratórios aumenta ativamente as dimensões torácicas, os pulmões são passivamente forçados a se expandir. A expansão dos pulmões produz um aumento no tamanho dos alvéolos por todo o pulmão. De acordo com a lei de Boyle, a pressão dentro dos alvéolos diminui abaixo da pressão atmosférica (ver Figura 13.13). Isso produz a diferença de pressão (P_{alv}, P_{atm}) que causa um fluxo de massa de ar partindo da atmosfera através das vias respiratórias para dentro dos alvéolos. No final da inspiração, a pressão nos alvéolos mais uma vez fica igual à pressão atmosférica graças a esse ar adicional, e o fluxo de ar cessa.

Expiração

A Figura 13.13 e a **Figura 13.15** fornecem um resumo da sequência de eventos que ocorrem durante a expiração. No final da inspiração, os neurônios motores para o diafragma e para os músculos intercostais inspiratórios diminuem a sua descarga, de modo que ocorre relaxamento desses músculos. O diafragma e a parede torácica não estão sendo mais ativamente tracionados para fora pelas contrações musculares, de modo que eles começam a se retrair para dentro até retornar às suas dimensões originais menores que existiam entre as respirações. Em consequência, a pressão intrapleural torna-se imediatamente menos subatmosférica, *diminuindo*, assim, a pressão transpulmonar. Por conseguinte, a pressão transpulmonar que atua para expandir os pulmões é agora menor do que a retração elástica exercida pelos pulmões mais expandidos, e os pulmões sofrem retração passiva para suas dimensões originais.

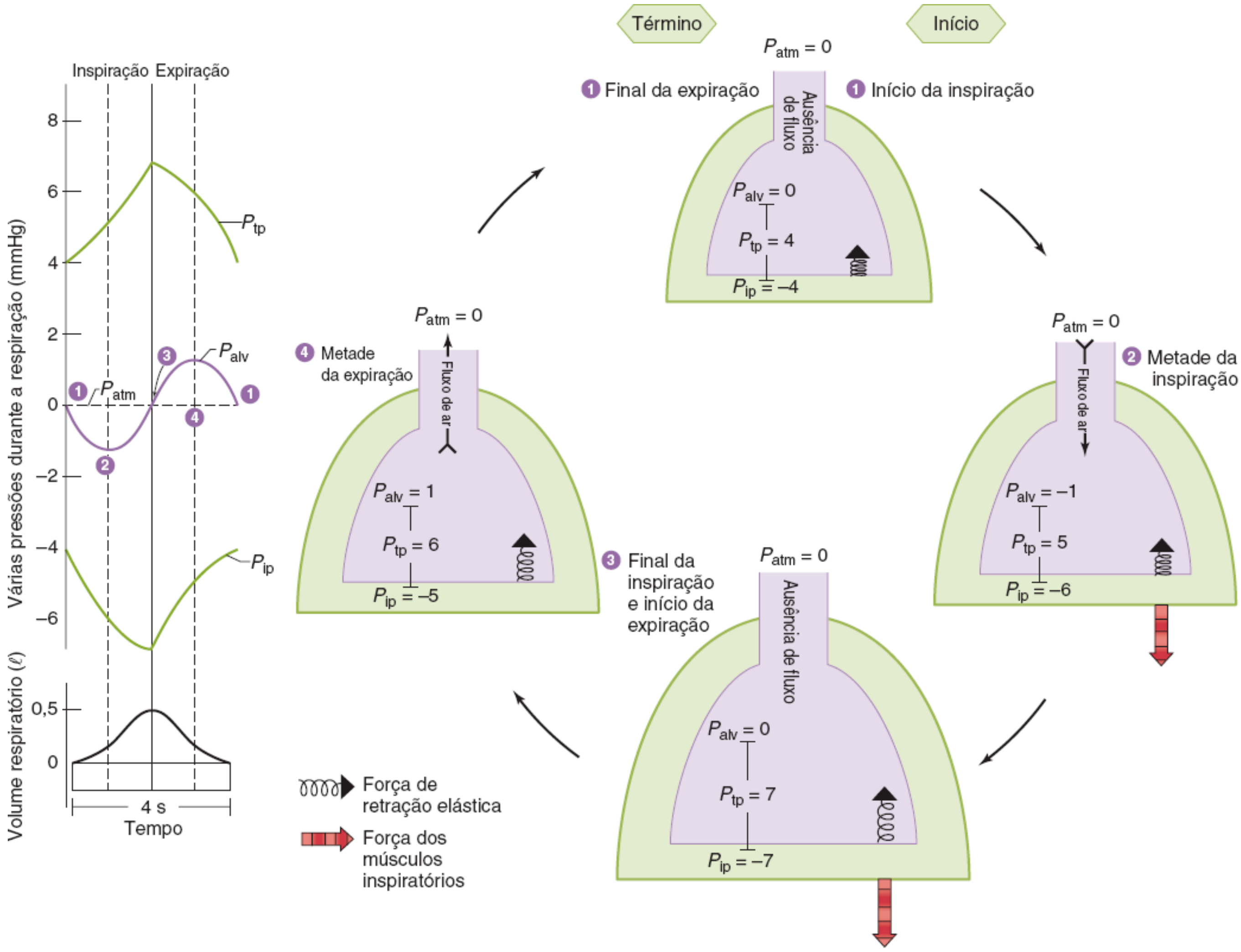


Figura 13.13 Resumo das alterações das pressões alveolar (P_{alv}), intrapleural (P_{ip}) e transpulmonar (P_{tp}) e do fluxo de ar durante um ciclo respiratório típico. No final da expiração ①, a P_{alv} é igual à P_{atm}, e não há fluxo de ar. Na metade da inspiração ②, a parede torácica está se expandindo, reduzindo a P_{ip} e tornando a P_{tp} mais positiva. Isso expande o pulmão, tornando a P_{alv} negativa e resultando na entrada de fluxo de ar. No final da inspiração ③, não ocorre mais expansão da parede torácica, porém ela ainda não começou a sofrer retração passiva. Como o tamanho do pulmão não está se modificando e a via respiratória está aberta para a atmosfera, a P_{alv} é igual à P_{atm}, e não há fluxo de ar. Quando os músculos respiratórios relaxam, os pulmões e a parede torácica começam a sofrer colapso passivo, graças à retração elástica. Na metade da expiração ④, o pulmão está sofrendo colapso, comprimindo, assim, o gás alveolar. Em consequência, a P_{alv} é positiva em relação à P_{atm}, e ocorre fluxo de ar para fora. O ciclo começa mais uma vez no final da expiração. Observe que, durante todo um ciclo respiratório típico com volume corrente normal, a P_{ip} é negativa em relação à P_{atm}. No gráfico à esquerda, a diferença entre a P_{alv} e a P_{ip} ($P_{alv} - P_{ip}$) em qualquer ponto ao longo das curvas é equivalente à P_{tp}. Para maior clareza, a retração elástica da parede torácica (como na Figura 13.10) não é mostrada.

Aplicação do conceito

- Como as alterações da P_{tp} entre cada etapa (① a ④) explicam se o volume do pulmão está aumentando ou diminuindo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

À medida que os pulmões se tornam menores, o ar dentro dos alvéolos fica temporariamente comprimido, de modo que, de acordo com a lei de Boyle, a pressão alveolar exceda a pressão atmosférica (ver Figura 13.13). Em consequência, o ar flui para fora dos alvéolos através das vias respiratórias, em direção à atmosfera. A expiração em repouso é passiva, dependendo apenas do relaxamento dos músculos inspiratórios e da retração elástica dos pulmões distendidos.

Em certas condições, como durante o exercício, a expiração de maiores volumes é obtida pela contração de um conjunto diferente de músculos intercostais e dos músculos abdominais, que diminuem *ativamente* as dimensões torácicas (ver Figura 13.14). Os músculos intercostais internos inserem-se nas costelas, de tal modo que a sua contração traciona a parede torácica para baixo e para dentro, com consequente diminuição do volume torácico. A contração dos músculos abdominais aumenta a pressão intra-abdominal e força o diafragma relaxado para cima, para dentro do tórax.

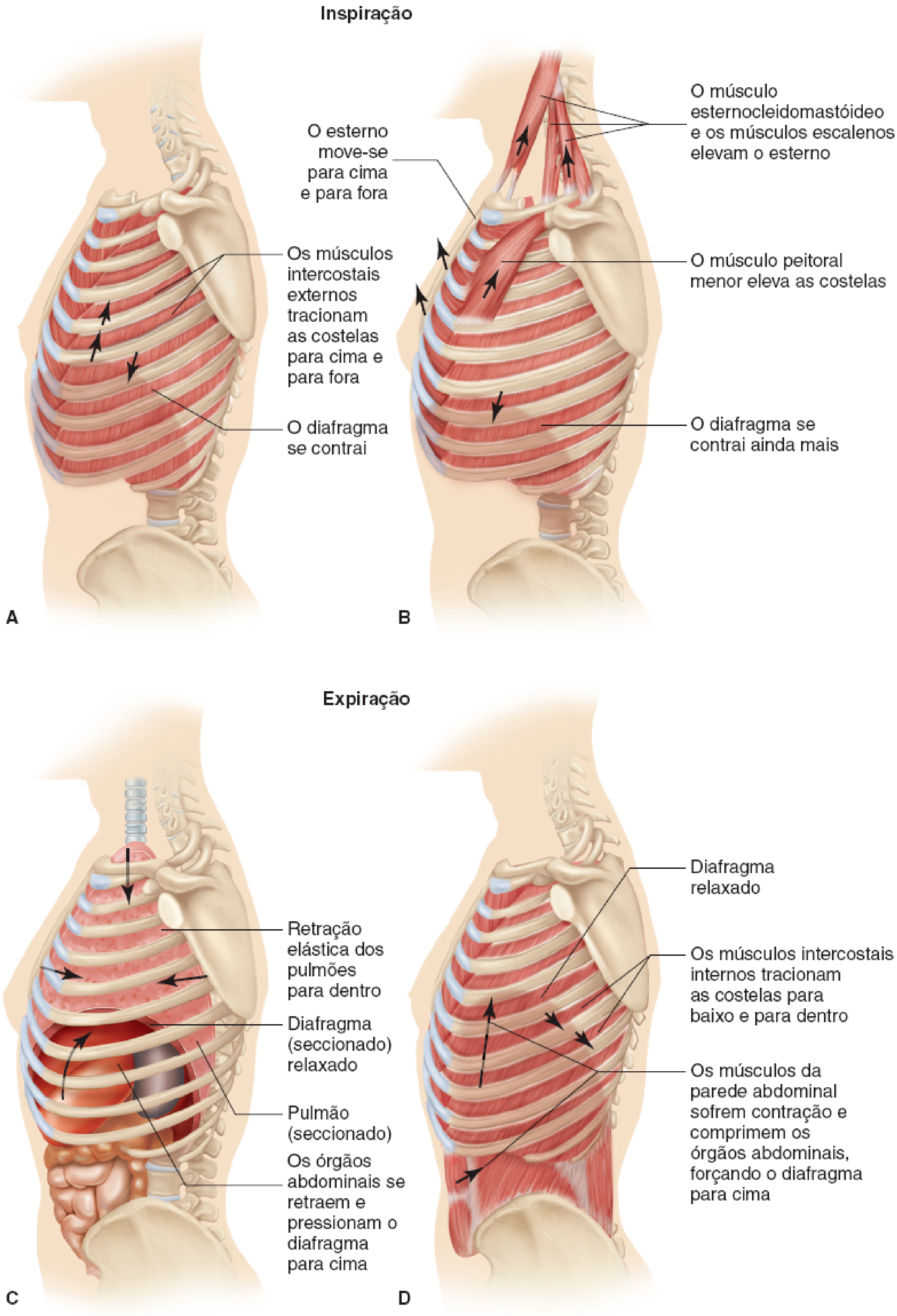


Figura 13.14 Músculos da respiração durante a inspiração e a expiração. **A.** Inspiração normal. **B.** Inspiração máxima. **C.** Expiração normal em repouso. **D.** Expiração máxima.

Complacência pulmonar

Como já dissemos, o grau de expansão do pulmão é, em qualquer momento, proporcional à pressão transpulmonar, $P_{alv} - P_{ip}$. Entretanto, o grau exato com que determinada alteração da pressão transpulmonar expande os pulmões depende da distensibilidade ou complacência dos pulmões. A **complacência pulmonar (C_L)** (do inglês, *lung compliance*) é definida como a magnitude da alteração do volume pulmonar (ΔV_L) produzida por uma determinada mudança na pressão transpulmonar:

$$C_L = \Delta V_L / \Delta P_{tp} \tag{13.4}$$

Essa equação indica que, quanto maior a complacência pulmonar, mais fácil a expansão dos pulmões em qualquer mudança determinada da pressão transpulmonar (**Figura 13.16**). A complacência pode ser considerada o inverso da rigidez. Uma baixa complacência pulmonar significa que uma pressão transpulmonar maior do que o normal precisa ser desenvolvida pelo pulmão para produzir determinado grau de expansão pulmonar. Em outras palavras, quando a complacência pulmonar está anormalmente baixa (aumento da rigidez), a pressão intrapleural precisa ficar mais subatmosférica do que o habitual durante a inspiração para produzir a expansão pulmonar. Isso exige contrações mais vigorosas do diafragma e dos músculos intercostais inspiratórios. Quanto menos complacente for o pulmão, mais energia será necessária para produzir determinado grau de expansão. Os indivíduos com baixa complacência pulmonar graças à presença de doença tendem a respirar superficialmente e em maior frequência, de modo a inspirar um volume adequado de ar. Isso minimiza o trabalho da respiração.

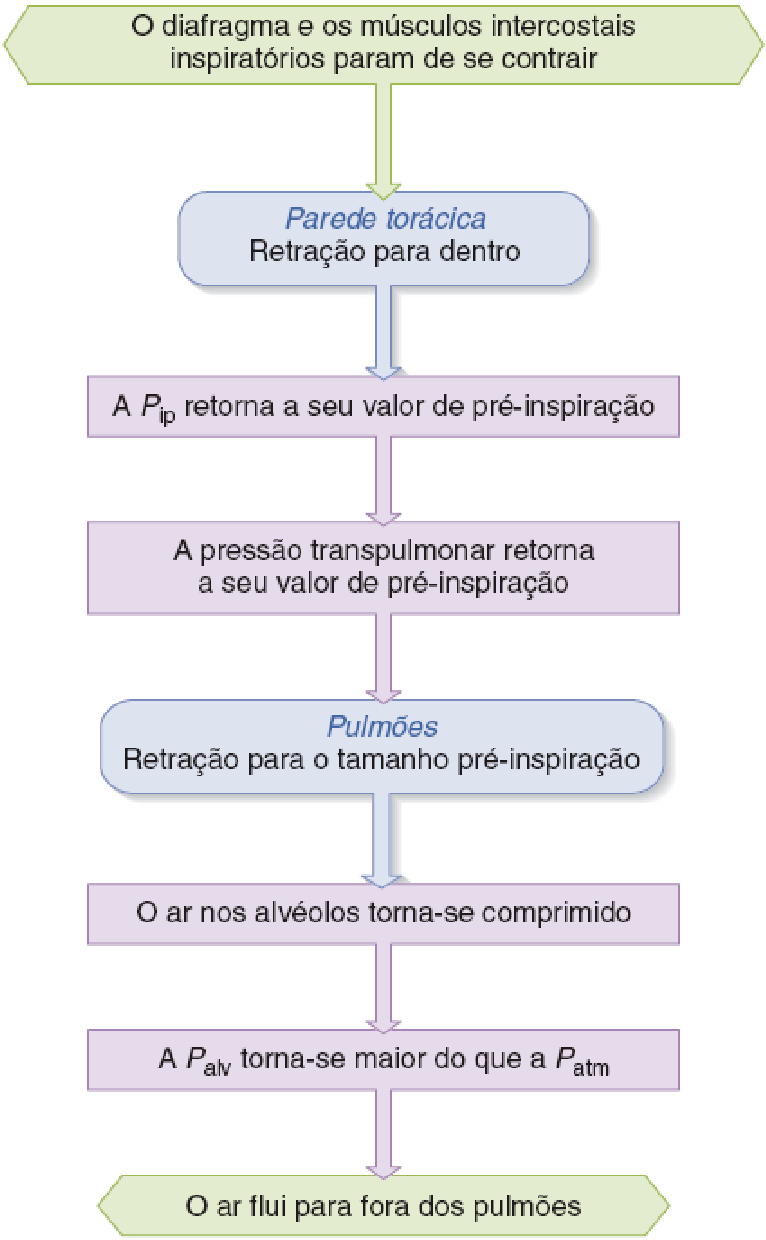


Figura 13.15 Sequência de eventos durante a expiração. A Figura 13.13 ilustra esses eventos quantitativamente.

Determinantes da complacência pulmonar. Existem dois determinantes principais da complacência pulmonar. Um deles é a distensibilidade dos tecidos pulmonares, particularmente dos tecidos conjuntivos elásticos. Por conseguinte, qualquer espessamento que ocorra nos tecidos pulmonares diminuirá a complacência pulmonar. Entretanto, um determinante da complacência pulmonar igualmente ou talvez mais importante é a tensão superficial nas interfaces ar–água dentro dos alvéolos.

A superfície interna das células alveolares é úmida, de modo que os alvéolos podem ser representados como sacos preenchidos de ar e revestidos por uma camada de líquido. Em uma interface ar–água, as forças de atração entre as moléculas de água, conhecidas como **tensão superficial**, fazem com que o revestimento aquoso seja semelhante a um balão distendido, que constantemente tende a se encolher e resiste à distensão adicional. Por conseguinte, a expansão do pulmão exige energia não apenas para distender o tecido conjuntivo do pulmão, mas também para superar a tensão superficial da camada de água que reveste os alvéolos.

$$\text{Complacência} = \frac{\Delta\,\text{Volume pulmonar}}{\Delta\,(P_{alv} - P_{ip})} = \frac{\Delta\,V}{\Delta\,P_{tp}}$$

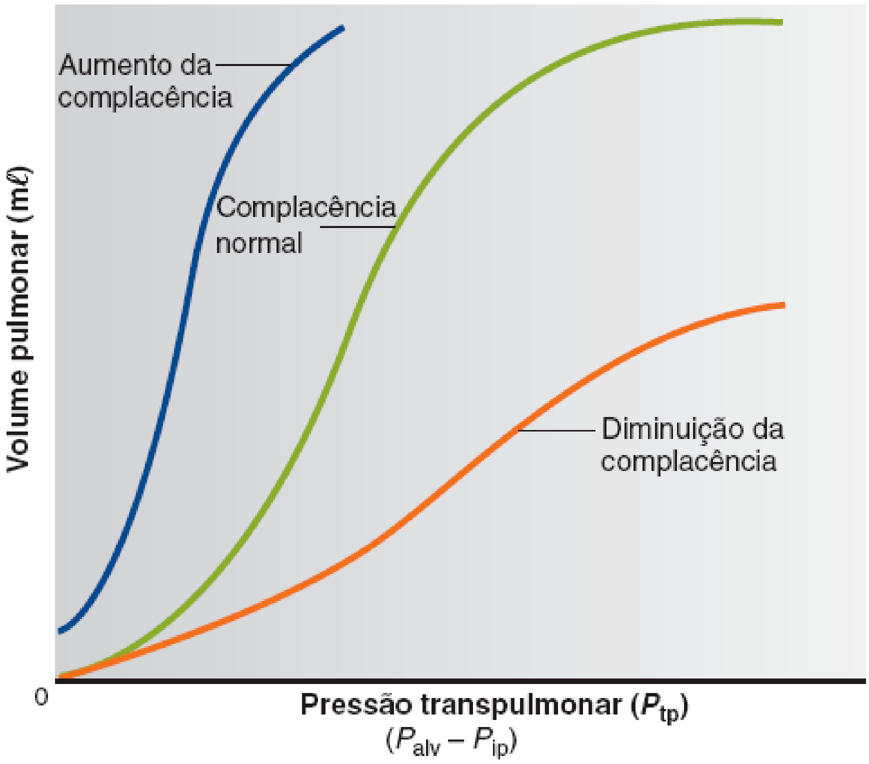


Figura 13.16 Representação gráfica da complacência pulmonar. As mudanças no volume pulmonar e na pressão transpulmonar são determinadas à medida que o indivíduo realiza respirações progressivamente maiores. Quando a complacência é menor do que o normal (*i. e.*, o pulmão é mais rígido), ocorre menor aumento do volume pulmonar para qualquer elevação determinada da pressão transpulmonar. Quando a complacência está aumentada, como no enfisema, pequenas reduções da P_{tp} permitem o colapso do pulmão.

Aplicação do conceito

- Os prematuros com surfactante inadequado apresentam uma diminuição da complacência pulmonar (síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido). Se não houver disponibilidade de surfactante para tratamento, o que você sugeriria para insuflar os pulmões?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Com efeito, a tensão superficial da água pura é tão grande que, se os alvéolos fossem revestidos por água pura, a expansão dos pulmões exigiria um esforço muscular exaustivo e os pulmões tenderiam a sofrer colapso. Por conseguinte, é de suma importância que as células alveolares tipo II secretem a substância semelhante a detergente mencionada anteriormente, denominada **surfactante**, que reduz acentuadamente as forças de coesão entre as moléculas de água na superfície alveolar. O resultado final é que o surfactante diminui a tensão superficial, o que aumenta a complacência pulmonar e facilita a expansão dos pulmões.

O surfactante é uma mistura de lipídios e proteínas, porém seu principal componente é um fosfolipídio que introduz sua extremidade hidrofílica na camada de água que reveste os alvéolos; suas extremidades hidrofóbicas formam uma camada monomolecular entre o ar e a água na superfície alveolar. A quantidade de surfactante tende a diminuir quando as respirações são pequenas e constantes. Uma respiração profunda, que os indivíduos normalmente intercalam com frequência em seu padrão respiratório, distende as células tipo II, o que estimula a secreção do surfactante. Por isso os pacientes que foram submetidos a cirurgia torácica ou abdominal e que estão respirando superficialmente por causa da dor devem ser orientados no sentido de respirar profundamente de vez em quando.

A **Lei de Laplace** descreve a relação entre a pressão (P), a tensão superficial (T) e o raio (r) de um alvéolo, como mostra a **Figura 13.17**:

$$P = 2T/r \quad \textbf{(13.5)}$$

À medida que o raio de um alvéolo diminui, a pressão no seu interior aumenta. Imagine agora dois alvéolos, um do lado do outro, compartilhando um ducto alveolar (ver Figura 13.17). O raio do alvéolo a (r_a) é maior do que o raio do alvéolo b (r_b). Se a tensão superficial (T) fosse equivalente entre esses dois alvéolos, o alvéolo b teria uma pressão mais alta do que o alvéolo (a) pela Lei de Laplace. Se a P_b for mais alta do que a P_a, o ar fluirá do alvéolo b para dentro do alvéolo a, e ocorrerá colapso do alvéolo b. Por conseguinte, os pequenos alvéolos seriam instáveis e sofreriam colapso em grandes alvéolos. Outra propriedade importante do surfactante consiste em estabilizar os alvéolos de diferentes tamanhos ao alterar a tensão superficial, dependendo da área de superfície do alvéolo. À medida que um alvéolo torna-se menor, as moléculas de surfactante em sua superfície interna espalham-se menos, reduzindo, dessa maneira, a tensão superficial. A diminuição da tensão superficial ajuda a manter uma pressão, nos alvéolos menores, igual à dos alvéolos maiores. Isso confere estabilidade aos alvéolos de diferentes tamanhos. O **Quadro 13.3** fornece um resumo de alguns dos aspectos importantes do surfactante pulmonar.

Um exemplo notável do que ocorre quando há deficiência de surfactante é a doença conhecida como ***síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido***. Trata-se de uma importante causa de morte em prematuros, nos quais as células que sintetizam o surfactante podem estar demasiado imaturas para funcionar adequadamente. Os movimentos respiratórios do feto não necessitam de surfactante, visto que os pulmões estão preenchidos de líquido amniótico e o feto recebe oxigênio do sangue materno através da placenta. Em virtude da baixa complacência pulmonar, o lactente afetado só pode inspirar por meio de esforços extremamente extenuantes, podendo causar finalmente exaustão completa, incapacidade de respirar, colapso pulmonar e morte. Antes do desenvolvimento dos tratamentos mais recentes nesses últimos 30 anos, quase metade dos lactentes com essa condição morria. O tratamento atual consiste em respiração assistida com respirador mecânico e administração de surfactante natural ou sintético administrado através da traqueia do lactente. Esses métodos mais avançados de tratamento reduziram acentuadamente a mortalidade, e a maioria dos lactentes tratados adequadamente agora sobrevive.

Quadro 13.3	Alguns fatos importantes sobre o surfactante pulmonar.
O surfactante pulmonar é uma mistura de fosfolipídios e proteína	
É secretado pelas células alveolares tipo II	
Diminui a tensão superficial da camada de água na superfície alveolar, o que aumenta a complacência pulmonar, facilitando dessa maneira, a expansão dos pulmões	
Seu efeito é maior nos alvéolos menores, reduzindo, assim, a tensão superficial dos alvéolos pequenos abaixo daquela dos alvéolos maiores. Isso estabiliza os alvéolos	
A respiração profunda aumenta a sua secreção ao distender as células tipo II. Sua concentração diminui quando as respirações são curtas	
A produção no pulmão fetal ocorre no final da gestação e é estimulada pelo aumento da secreção de cortisol (glicocorticoide) que ocorre nessa época	

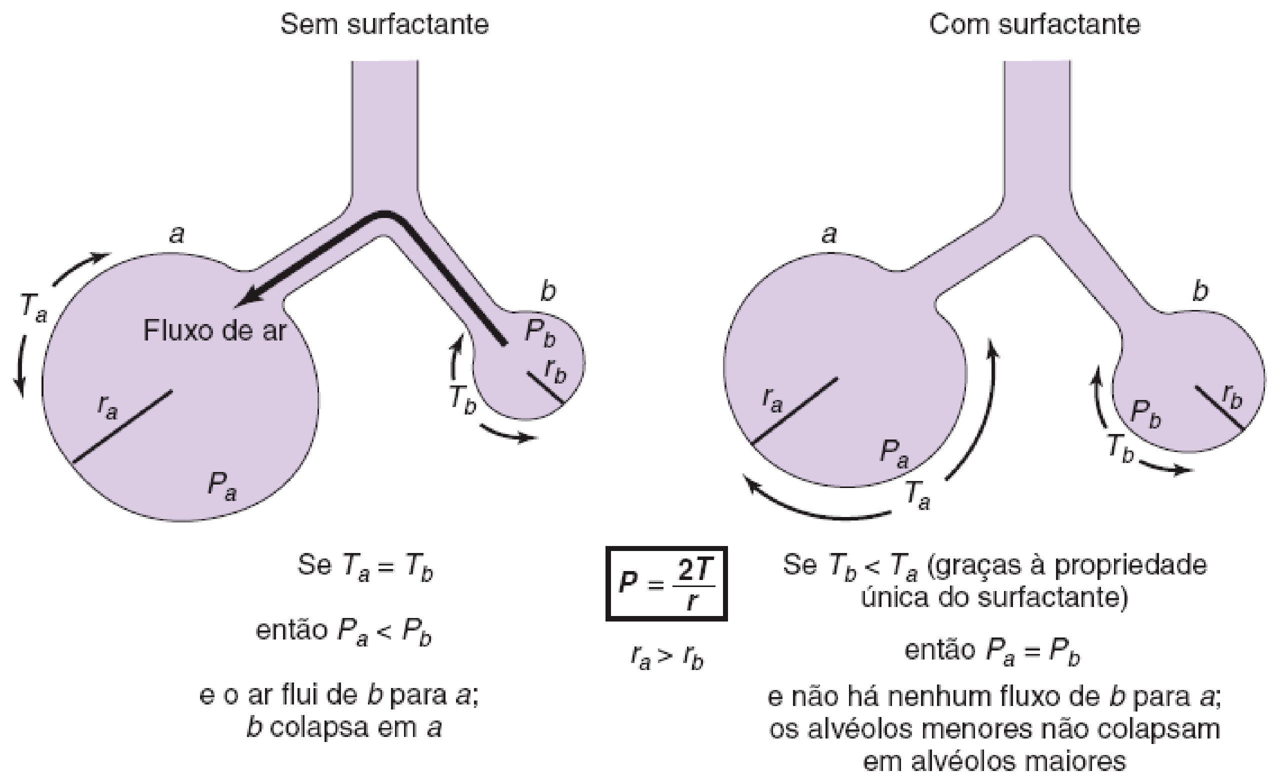


Figura 13.17 Efeito estabilizador do surfactante. *P* é a pressão no interior dos alvéolos, *T* é a tensão superficial e *r* é o raio do alvéolo. A Lei de Laplace é descrita pela equação no boxe.

Resistência das vias respiratórias

Conforme afirmado anteriormente, o volume de ar que flui para dentro ou para fora dos alvéolos por unidade de tempo é diretamente proporcional à diferença de pressão entre a atmosfera os alvéolos e inversamente proporcional à resistência ao fluxo das vias respiratórias (ver equação 13.2). Os fatores que determinam a resistência das vias respiratórias são análogos aos que determinam a resistência vascular no sistema circulatório: o comprimento do tubo, seu raio e as interações das moléculas em movimento (moléculas de gás, nesse caso). À semelhança do sistema circulatório, o fator mais importante é, sem dúvida alguma, o raio do tubo – a resistência das vias respiratórias é inversamente proporcional à quarta potência dos raios das vias respiratórias.

A resistência das vias respiratórias ao fluxo de ar é normalmente tão pequena que diferenças de pressão muito pequenas produzem grandes volumes de fluxo de ar. Como vimos na Figura 13.13, a diferença média entre pressão atmosférica e alveolar durante uma respiração em repouso é de apenas cerca de 1 mmHg; contudo, cerca de 500 mℓ de ar são movidos por essa minúscula diferença.

Fatores físicos, neurais e químicos afetam os raios das vias respiratórias e, portanto, a resistência. Um importante fator físico é a pressão transpulmonar, que exerce força de distensão sobre as vias respiratórias e os alvéolos. Trata-se de um importante fator que impede o colapso das vias respiratórias menores – aquelas que não possuem cartilagem para sustentação. Como a pressão transpulmonar aumenta durante a inspiração (ver Figura 13.13), o raio das vias respiratórias torna-se maior e sua resistência, menor à medida que os pulmões se expandem durante a inspiração. O processo oposto ocorre durante a expiração.

Um segundo fator físico que mantém as vias respiratórias abertas é constituído pelas fibras de tecido conjuntivo elástico, que ligam a parte externa das vias respiratórias ao tecido alveolar circundante. Essas fibras são tracionadas à medida que os pulmões se expandem durante a inspiração; por sua vez, eles ajudam a tracionar as vias respiratórias e a mantê-las ainda mais abertas do que entre as respirações. Esse processo é denominado **tração lateral**. Tanto a pressão transpulmonar quanto a tração lateral atuam no mesmo sentido, diminuindo a resistência das vias respiratórias durante a inspiração.

Tais fatores físicos também explicam por que as vias respiratórias se tornam mais estreitas e a resistência das vias respiratórias aumenta durante a expiração forçada. A elevação da pressão intrapleural comprime as pequenas vias respiratórias de condução e diminui seus raios. Portanto, graças ao aumento da resistência das vias respiratórias, existe um limite para quanto alguém pode aumentar a taxa do fluxo de ar durante uma expiração forçada, independentemente da intensidade do esforço. Quanto maior a força exercida, maior a compressão das vias respiratórias, limitando ainda mais o fluxo de ar expiratório.

Além desses fatores físicos, diversos fatores neuroendócrinos e parácrinos podem influenciar o músculo liso das vias respiratórias e, portanto, a resistência dessas vias. Por exemplo, o hormônio epinefrina relaxa o músculo liso das vias respiratórias por meio de um efeito sobre os receptores beta-adrenérgicos, enquanto os leucotrienos, membros da família dos eicosanoides, que são produzidos nos pulmões durante a inflamação, causam contração do músculo.

Por que estamos discutindo todos os fatores físicos e químicos *passíveis* de influenciar a resistência das vias respiratórias quando essa resistência é normalmente tão baixa que não representa nenhum impedimento ao fluxo de ar? A razão é que, em circunstâncias anormais, alterações nesses fatores podem provocar aumentos significativos na resistência das vias respiratórias. Como veremos a seguir, a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica fornecem exemplos importantes.

Asma. A ***asma*** é uma doença caracterizada por episódios intermitentes durante os quais ocorre forte contração do músculo liso das vias respiratórias, aumentando acentuadamente sua resistência. O defeito básico na asma consiste em inflamação crônica das vias respiratórias, cujas causas variam de pessoa para pessoa e incluem, entre outras condições, alergia, infecções virais e sensibilidade a fatores ambientais. A inflamação subjacente torna o músculo liso das vias respiratórias hiper-responsivo, causando a sua forte contração em resposta a diversos fatores, como exercício (particularmente no ar frio e seco), fumaça de tabaco, poluentes ambientais, vírus, alergênios, substâncias químicas broncodilatadoras normalmente liberadas e uma variedade de outros fatores desencadeantes potenciais. Com efeito, a incidência da asma está aumentando nos EUA, possivelmente graças, em parte, à poluição ambiental.

A primeira meta do tratamento da asma consiste em reduzir a inflamação crônica e a hiper-responsividade das vias respiratórias com ***agentes anti-inflamatórios***, particularmente inibidores dos leucotrienos e glicocorticoides inalados. A segunda meta é superar a contração excessiva e aguda do músculo liso das vias respiratórias com ***fármacos broncodilatadores***, que relaxam as vias respiratórias. Esses últimos agentes atuam sobre as vias respiratórias, relaxando o músculo liso das vias respiratórias ou bloqueando as ações dos broncoconstritores. Por exemplo, uma classe de agentes broncodilatadores simula a ação normal da epinefrina sobre os receptores beta-2 (β_2) adrenérgicos. Outra classe de fármacos inalados bloqueia os receptores colinérgicos muscarínicos, os quais foram implicados na broncoconstrição.

Doença pulmonar obstrutiva crônica. O termo ***doença pulmonar obstrutiva crônica*** (***DPOC***) refere-se ao enfisema, à bronquite crônica ou a uma combinação dos dois. Essas doenças, que causam graves dificuldades não apenas na ventilação, mas também na oxigenação do sangue, estão entre as principais causas de incapacidade e morte nos EUA. Diferentemente da asma, o aumento da contração do músculo liso *não* constitui a causa da obstrução das vias respiratórias nessas doenças.

O enfisema é discutido adiante neste capítulo; aqui, é suficiente ressaltar que a causa da obstrução nessa doença consiste em destruição e colapso das vias respiratórias menores.

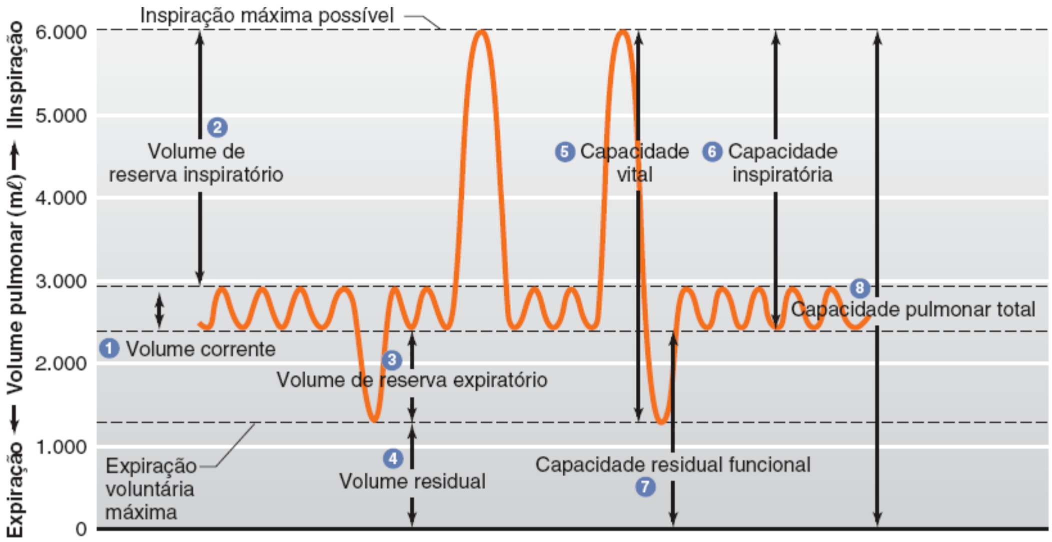
A ***bronquite crônica*** caracteriza-se pela produção excessiva de muco nos brônquios e por alterações inflamatórias crônicas das pequenas vias respiratórias. A causa da obstrução consiste no acúmulo de muco nas vias respiratórias e no espessamento das vias respiratórias inflamadas. Os mesmos agentes que provocam enfisema – por exemplo, o tabagismo – também causam bronquite crônica, razão pela qual essas duas doenças coexistem com frequência. A bronquite também pode ser aguda – por exemplo, em resposta a infecções virais, como as que causam infecções das vias respiratórias superiores. Nesses casos, a tosse e a produção excessiva de escarro e muco associadas à bronquite aguda tipicamente sofrem resolução dentro de 2 a 3 semanas.

Volumes e capacidades pulmonares

Em condições normais, o volume de ar que entra nos pulmões durante uma única inspiração – **volume corrente (V_c)** – é aproximadamente igual ao volume que sai dos pulmões na expiração subsequente. O volume corrente durante a respiração tranquila normal – volume corrente em repouso – é de aproximadamente 500 mℓ, dependendo do tamanho do corpo. Conforme ilustrado na **Figura 13.18**, a quantidade máxima de ar que pode ser acrescentada acima desse valor durante uma inspiração mais profunda – **volume de reserva inspiratório (VRI)** – é de cerca de 3.000 mℓ –, ou seja, 6 vezes maior do que o volume corrente em repouso.

Após a expiração de um volume corrente em repouso, os pulmões ainda contêm um grande volume de ar. Conforme descrito anteriormente, essa é a posição dos pulmões e da parede torácica em repouso, quando não há nenhuma contração dos músculos respiratórios; essa quantidade de ar – **capacidade residual funcional (CRF)** – é, em média, de 2.400 mℓ. Os 500 mℓ de ar inspirados a cada respiração em repouso são acrescentados ao volume muito maior de ar já existente nos pulmões e misturam-se com ele; em seguida, 500 mℓ desse total são expirados. Por meio de contração ativa máxima dos músculos expiratórios, é possível expirar uma quantidade muito maior do ar que permanece após a expiração do volume corrente em repouso. Esse volume expirado adicional – **volume de reserva expiratório (VRE)** – é de cerca de 1.200 mℓ. Mesmo após uma expiração ativa máxima, cerca de 1.200 mℓ de ar ainda permanecem nos pulmões – **volume residual (VR)**. Por conseguinte, os pulmões nunca estão totalmente vazios, sem ar.

A **capacidade vital (CV)** é o volume máximo de ar que um indivíduo pode expirar depois de uma inspiração máxima. Nessas condições, o indivíduo está expirando tanto o volume corrente em repouso quanto o volume de reserva inspiratório que acabou de inspirar, mais o volume de reserva expiratório (ver Figura 13.18). Em outras palavras, a capacidade vital é a soma desses três volumes e constitui uma medida importante quando se avalia a função pulmonar.



Volumes e capacidades respiratórios para um homem adulto jovem de constituição média		
Medida	**Valor típico***	**Definição**
Volumes respiratórios		
1 Volume corrente (VC)	500 mℓ	Quantidade de ar inspirado ou exalado em uma respiração
2 Volume de reserva inspiratório (VRI)	3.000 mℓ	Quantidade de ar além da inspiração do volume corrente que pode ser inspirada com esforço máximo
3 Volume de reserva expiratório (VRE)	1.200 mℓ	Quantidade de ar além da expiração do volume corrente que pode ser expirada com esforço máximo
4 Volume residual (VR)	1.200 mℓ	Quantidade de ar que permanece nos pulmões após a expiração máxima; mantém os alvéolos insuflados entre as respirações e mistura-se com o ar fresco da próxima inspiração
Capacidades respiratórias		
5 Capacidade vital (CV)	4.700 mℓ	Volume de ar que pode ser expirado com esforço máximo após uma inspiração máxima (VRE + VC + VRI); utilizada para avaliar a força dos músculos torácicos, bem como a função pulmonar
6 Capacidade inspiratória (CI)	3.500 mℓ	Quantidade máxima de ar que pode ser inspirada após uma expiração do volume corrente normal (VC + VRI)
7 Capacidade residual funcional (CRF)	2.400 mℓ	Quantidade de ar que permanece nos pulmões após uma expiração do volume corrente normal (VR + VRE)
8 Capacidade pulmonar total (CPT)	5.900 mℓ	Volume máximo de ar que pode ser contido pelos pulmões (VR + CV)
*Valor típico em repouso		

Figura 13.18 Volumes e capacidades pulmonares registrados em um espirômetro, aparelho de medição dos volumes inspirado e expirado. Quando o indivíduo inspira, a caneta move-se para cima; com a expiração, move-se para baixo. As capacidades são as somas de dois ou mais volumes pulmonares. Os volumes pulmonares são os quatro componentes distintos da capacidade pulmonar total. Observe que o volume residual, a capacidade pulmonar total e a capacidade residual funcional não podem ser medidos com um espirômetro.

Uma variante dessa medida é o ***volume expiratório forçado em 1 segundo* (*VEF*$_1$)**, em que o indivíduo faz uma inspiração máxima e, em seguida, expira o máximo e o mais rápido possível. O valor importante é a fração da capacidade vital "forçada" total expirada em 1 segundo. Os indivíduos sadios são capazes de expirar pelo menos 80% da capacidade vital em 1 segundo.

As medições da capacidade vital e do VEF$_1$ são úteis para o estabelecimento de diagnóstico e são conhecidas como ***provas de função pulmonar***. Por exemplo, os indivíduos com ***doenças pulmonares obstrutivas*** (aumento da resistência das vias respiratórias, como na asma) tipicamente apresentam um VEF$_1$ abaixo de 80% da capacidade vital, visto que é difícil, para eles, expirar rapidamente o ar através das vias respiratórias estreitadas. Em contraste com as doenças pulmonares obstrutivas, as ***doenças pulmonares restritivas*** caracterizam-se por uma resistência normal das vias respiratórias, porém com comprometimento dos movimentos respiratórios, graças a anormalidades no tecido pulmonar, na pleura, na parede torácica ou no mecanismo neuromuscular. Tipicamente, as doenças pulmonares restritivas caracterizam-se por uma redução da capacidade vital, porém com razão normal entre o VEF$_1$ e a capacidade vital.

Ventilação alveolar

A ventilação total por minuto – **ventilação minuto** ($\dot{V}_E$) – é igual ao volume corrente multiplicado pela frequência respiratória, como mostra a equação 13.6. (O ponto acima da letra V indica por minuto.)

$$\begin{array}{ccccc} \text{Ventilação minuto} & = & \text{Volume corrente} & \times & \text{Frequência respiratória} \\ (\text{m}\ell/\text{min}) & & (\text{m}\ell/\text{respiração}) & & (\text{incursões respiratórias/min}) \\ \dot{V}_E & = & V_t & \cdot & f \end{array} \qquad (13.6)$$

Por exemplo, em repouso, um adulto saudável típico move aproximadamente 500 mℓ de ar para dentro e para fora dos pulmões a cada respiração e realiza 12 respirações a cada minuto. Por conseguinte, a ventilação minuto é de 500 mℓ/respiração × 12

incursões respiratórias/minuto = 6.000 mℓ de ar por minuto. Entretanto, graças ao espaço morto, nem todo esse ar está disponível para troca com o sangue, como veremos em seguida.

Espaço morto. As vias de condução possuem um volume de cerca de 150 mℓ. As trocas gasosas com o sangue só ocorrem nos alvéolos, e não nesses 150 mℓ das vias respiratórias. Imagine, então, o que ocorre durante a expiração de um volume corrente de 500 mℓ. Os 500 mℓ de ar são forçados para fora dos alvéolos, através das vias respiratórias. Cerca de 350 mℓ desse ar alveolar são expirados pelo nariz ou pela boca, porém aproximadamente 150 mℓ permanecem nas vias respiratórias no final da expiração. Durante a inspiração seguinte (Figura 13.19), ocorre um fluxo de 500 mℓ de ar para dentro dos alvéolos, sendo que os primeiros 150 mℓ que entram nos alvéolos não consistem em ar atmosférico, mas sim nos 150 mℓ deixados nas vias respiratórias durante a última respiração. Por conseguinte, apenas 350 mℓ de ar atmosférico novo entram nos alvéolos durante a inspiração. O resultado final é de 150 dos 500 mℓ de ar atmosférico que entram no sistema respiratório durante cada inspiração nunca alcançam os alvéolos, porém simplesmente se movem para dentro e para fora das vias respiratórias. Como essas vias respiratórias não permitem a troca gasosa com sangue, o espaço dentro delas é denominado **espaço morto anatômico (V_D)**.

O volume de ar *fresco* que entra nos alvéolos durante cada inspiração é igual ao volume corrente *menos* o volume de ar no espaço morto anatômico. No exemplo anterior,

Volume corrente (V_C) = 500 mℓ

Espaço morto anatômico (V_D) = 150 mℓ

Ar fresco que entra nos alvéolos em uma inspiração (V_A) = 500 mℓ – 150 mℓ = 350 mℓ

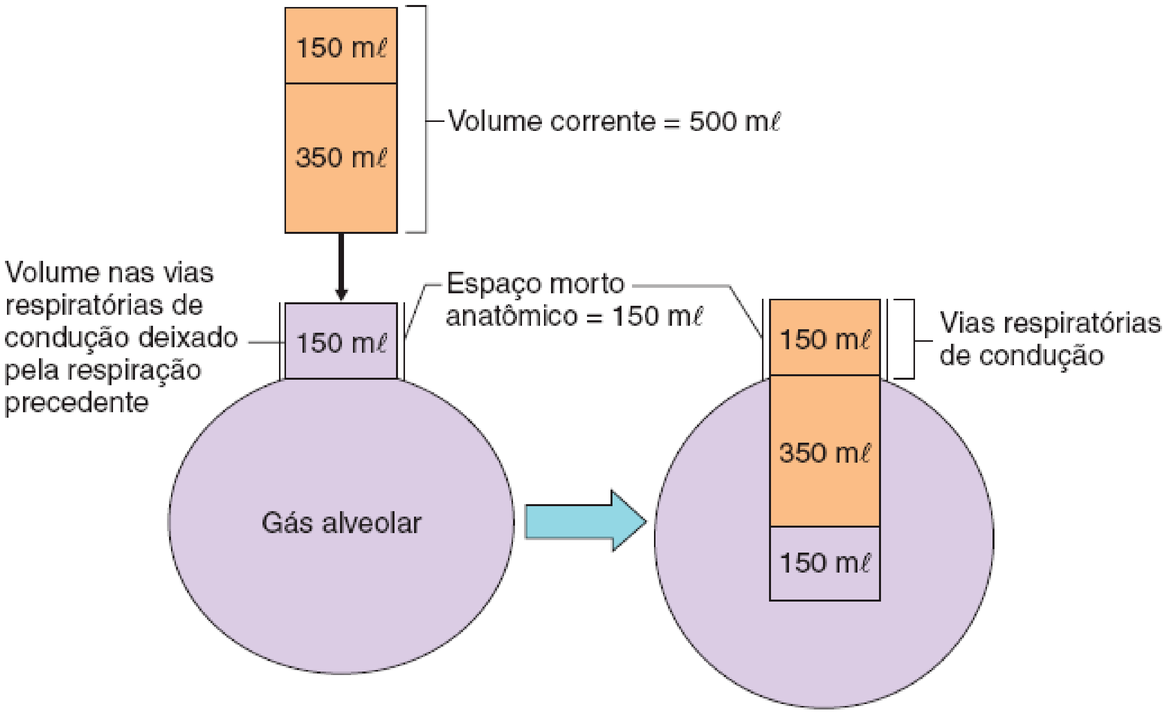


Figura 13.19 Efeitos do espaço morto anatômico sobre a ventilação alveolar. O espaço morto anatômico é o volume das vias respiratórias de condução. De uma respiração com volume corrente de 500 mℓ, 350 mℓ entram nas vias respiratórias envolvidas com a troca gasosa. Os 150 mℓ remanescentes permanecem nas vias respiratórias de condução e não participam nas trocas gasosas.

Aplicação do conceito

- Qual seria o efeito de respirar através de um tubo de plástico de 20 cm de comprimento e 4 cm de diâmetro? (*Dica:* utilize a fórmula para o volume de um cilindro perfeito.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O volume total de ar fresco que entra nos alvéolos por minuto é denominado **ventilação alveolar** ($\dot{V}_A$):

$$\underset{(\text{m}\ell/\text{min})}{\text{Ventilação alveolar}} = \left(\underset{(\text{m}\ell/\text{respiração})}{\text{Volume corrente}} - \underset{(\text{m}\ell/\text{respiração})}{\text{Espaço morto}}\right) \times \underset{(\text{incursões respiratórias/min})}{\text{Frequência respiratória}}$$

$$\dot{V}_A = (V_C - V_D) \cdot f \tag{13.7}$$

A ventilação alveolar, não a ventilação minuto, é o fator importante na efetividade da troca gasosa. Essa generalização é demonstrada pelos dados fornecidos no **Quadro 13.4**. Nesse experimento, o indivíduo A respira rapidamente e de modo superficial, o indivíduo B respira normalmente, e o indivíduo C, lentamente e de modo profundo. Cada um dos indivíduos apresenta exatamente a mesma ventilação minuto, ou seja, cada um deles está movendo o mesmo volume de ar para dentro e para fora dos pulmões por minuto. Entretanto, quando subtraímos a ventilação do espaço morto anatômico da ventilação minuto, constatamos a existência de diferenças acentuadas na ventilação alveolar. O indivíduo A não tem nenhuma ventilação alveolar e ficaria rapidamente inconsciente, enquanto o indivíduo C apresenta uma ventilação alveolar consideravelmente maior do que o indivíduo B, que está respirando normalmente.

Outra generalização importante a ser deduzida desse exemplo é que o aumento da *profundidade* da respiração é muito mais efetivo para aumentar a ventilação alveolar do que um aumento equivalente da *frequência* respiratória. Por outro lado, uma diminuição na profundidade da respiração pode levar a uma redução crítica da ventilação alveolar. Isso se deve ao fato de que um volume fixo de cada volume corrente vai para o espaço morto. Se o volume corrente diminuir, a porcentagem do volume corrente que vai para o espaço morto aumenta até que, como o indivíduo A, possa representar todo o volume corrente. Por outro lado, qualquer aumento do volume corrente serve totalmente para aumentar a ventilação alveolar. Esses conceitos possuem implicações fisiológicas importantes. A maioria das situações que produzem aumento da ventilação, como o exercício, requer reflexamente um aumento relativamente maior na profundidade da respiração do que na frequência respiratória.

O espaço morto anatômico não é o único tipo de espaço morto. Uma certa quantidade de ar inspirado fresco não é usada para a troca gasosa com o sangue, embora alcance os alvéolos, visto que alguns alvéolos podem, por diversos motivos, ter pouco ou nenhum suprimento sanguíneo. Esse volume de ar é conhecido como **espaço morto alveolar**. É muito pequeno nos indivíduos saudáveis, mas pode ser muito grande em indivíduos com doença pulmonar. Como veremos adiante, mecanismos locais que equilibram o fluxo de ar com o fluxo sanguíneo minimizam o espaço morto alveolar. A soma dos espaços mortos anatômico e alveolar é conhecida como **espaço morto fisiológico**. Isso também é conhecido como ventilação desperdiçada, visto que é o ar inspirado que não participa nas trocas gasosas com o sangue que flui pelos pulmões.

13.3 Trocas gasosas nos alvéolos e nos tecidos

Concluímos agora a discussão sobre a mecânica pulmonar que produz a ventilação alveolar, porém essa é apenas a primeira etapa no processo respiratório. O oxigênio precisa atravessar as membranas alveolares para entrar nos capilares pulmonares, ser transportado pelo sangue até os tecidos, deixar os capilares teciduais, entrar no líquido extracelular e, finalmente, atravessar as membranas plasmáticas para ganhar acesso às células. O dióxido de carbono deve seguir um trajeto semelhante, porém em sentido contrário.

No estado de equilíbrio dinâmico, o volume de oxigênio que deixa os capilares teciduais e é consumido pelas células do corpo por unidade de tempo é igual ao volume de oxigênio adicionado ao sangue nos pulmões durante o mesmo período. De modo semelhante, no estado de equilíbrio dinâmico, a taxa de produção de dióxido de carbono pelas células do corpo e de sua entrada no sangue sistêmico é a mesma com que o dióxido de carbono deixa o sangue nos pulmões para ser expirado.

Entretanto, o volume de oxigênio consumido pelas células e o volume de dióxido de carbono que elas produzem não são idênticos em geral. O equilíbrio depende principalmente dos nutrientes utilizados para a obtenção de energia, visto que as vias enzimáticas para o metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas geram diferentes quantidades de CO_2. A razão entre o CO_2 produzido e o O_2 consumido é conhecida como **quociente respiratório (QR)**. O QR é igual a 1 para os carboidratos, 0,7 para as gorduras e 0,8 para as proteínas. Em uma dieta mista, o QR é de aproximadamente 0,8, ou seja, são produzidas 8 moléculas de CO_2 para 10 moléculas de O_2 consumidas.

A **Figura 13.20** fornece os valores típicos de troca durante 1 minuto para um indivíduo em repouso com QR de 0,8, partindo do pressuposto de um consumo celular de oxigênio de 250 mℓ/min, uma produção de dióxido de carbono de 200 mℓ/min, uma ventilação alveolar de 4.000 mℓ/min (4 ℓ/min) e um débito cardíaco de 5.000 mℓ/min (5 ℓ/min).

Como apenas 21% do ar atmosférico consistem em oxigênio, o oxigênio total que entra nos alvéolos por minuto em nossa ilustração é de 21% de 4.000 mℓ ou 840 mℓ/min. Desse oxigênio inspirado, 250 mℓ atravessam os alvéolos e entram nos capilares pulmonares, enquanto o restante é subsequentemente expirado. Observe que o sangue que entra nos pulmões já contém um grande volume de oxigênio, aos quais são acrescentados os novos 250 mℓ. Em seguida, o sangue flui dos pulmões para o lado esquerdo do coração e é bombeado pelo ventrículo esquerdo através da aorta, das artérias e das arteríolas para os capilares teciduais, onde 250 mℓ de oxigênio deixam o sangue por minuto para a sua captação e utilização pelas células. Por conseguinte, as quantidades de oxigênio acrescentadas ao sangue dos pulmões e removidas dos tecidos são as mesmas.

Quadro 13.4	Efeito dos padrões respiratórios sobre a ventilação alveolar.						
Indivíduo	Volume corrente (mℓ/respiração)	×	Frequência (incursões respiratórias/min)	=	Ventilação minuto (mℓ/min)	Ventilação do espaço morto anatômico (mℓ/min)	Ventilação alveolar (mℓ/min)
A	150		40		6.000	$150 \times 40 = 6.000$	0
B	500		12		6.000	$150 \times 12 = 1.800$	4.200
C	1.000		6		6.000	$150 \times 6 = 900$	5.100

Figura 13.20 Resumo das trocas típicas de oxigênio e de dióxido de carbono entre a atmosfera, os pulmões, o sangue e os tecidos *durante 1 minuto* no indivíduo em repouso. Observe que os valores apresentados nesta figura para o oxigênio e o dióxido de carbono no sangue *não* são os valores por litro de sangue, porém os volumes transportados *por minuto* no débito cardíaco (5 ℓ neste exemplo). O volume de oxigênio em 1 ℓ de sangue arterial é de 200 mℓ de O_2/ℓ de sangue – ou seja, 1.000 mℓ de $O_2/5\ \ell$ de sangue.

Aplicação do conceito

- Como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1 segundo o qual os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de materiais e energia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O processo segue o sentido inverso para o dióxido de carbono. Já existe uma quantidade significativa de dióxido de carbono no sangue arterial sistêmico; as células acrescentam uma quantidade adicional de 200 mℓ/min, à medida que o fluxo sanguíneo flui pelos capilares teciduais. Esses 200 mℓ deixam o sangue a cada minuto, à medida que o sangue flui pelos pulmões e é expirado.

O sangue bombeado pelo coração transporta oxigênio e dióxido de carbono entre os pulmões e os tecidos por fluxo de massa, entretanto, a difusão é responsável pelo movimento efetivo dessas moléculas entre os alvéolos e o sangue, bem como entre o sangue e as células do corpo. A compreensão dos mecanismos envolvidos nessas trocas por difusão depende de algumas propriedades físicas e químicas básicas dos gases, que serão discutidas a seguir.

Pressões parciais dos gases

As moléculas de gás sofrem movimento aleatório contínuo. Essas moléculas em rápido movimento colidem e exercem uma pressão, cuja magnitude é aumentada por qualquer processo que aumente a velocidade do movimento. A pressão exercida por um gás é proporcional à temperatura (visto que o calor aumenta a velocidade de movimento das moléculas) e à concentração do gás – ou seja, o número de moléculas por unidade de volume.

Conforme enunciado pela **lei de Dalton**, em uma mistura de gases, a pressão exercida por cada gás é independente da pressão exercida pelos demais. Isso se deve ao fato de que as moléculas de gás normalmente estão tão separadas que não afetam umas às outras. Cada gás em uma mistura comporta-se como se não houvesse outros gases presentes, de modo que a pressão total da mistura é simplesmente a soma das pressões individuais. Essas pressões individuais, denominadas **pressões parciais**, são indicadas pela letra *P* à frente do símbolo do gás. Por exemplo, a pressão parcial do oxigênio é representada por P_O2. A pressão parcial de um gás é diretamente proporcional à sua concentração. A difusão efetiva de um gás ocorrerá de uma região onde a sua pressão parcial é elevada para uma região onde ela é baixa. O reconhecimento da importância da lei de Dalton é outro exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física.

O ar atmosférico consiste em aproximadamente 79% de nitrogênio e cerca de 21% de oxigênio, com volumes muito pequenos de vapor de água, dióxido de carbono e gases inertes. A soma das pressões parciais de todos os gases é denominada pressão atmosférica ou barométrica. Essa pressão varia em diferentes partes do mundo, em consequência das condições climáticas locais e das diferenças de gravidade devidas à altitude; ao nível do mar, ela é de 760 mmHg. Como a pressão parcial de qualquer gás em uma mistura é a concentração fracional desse gás multiplicada pela pressão total de todos os gases, a P_{O_2} do ar atmosférico ao nível do mar é de $0{,}21 \times 760$ mmHg = 160 mmHg.

Difusão dos gases nos líquidos. Quando um líquido é exposto ao ar contendo determinado gás, as moléculas do gás irão entrar no líquido e dissolver-se nele. Outra lei física, denominada **lei de Henry**, estabelece que o volume de gás dissolvido será diretamente proporcional à pressão parcial do gás com o qual o líquido está em equilíbrio. Um corolário é que, em equilíbrio, as pressões parciais das moléculas de gás nas fases de líquido e de gás devem ser idênticas. Por exemplo, suponhamos que um

recipiente fechado contenha água e oxigênio na forma de gás. As moléculas de oxigênio da fase gasosa bombardeiam constantemente a superfície da água, e algumas entram na água e dissolvem-se. O número de moléculas que se chocam com a superfície é diretamente proporcional à P_{O_2} da fase gasosa, de modo que o número de moléculas que entram na água e se dissolvem nela também é diretamente proporcional à P_{O_2}. Enquanto a P_{O_2} na fase gasosa for mais alta do que a P_{O_2} no líquido, haverá uma difusão efetiva de oxigênio para o líquido. O equilíbrio de difusão será alcançado somente quando a P_{O_2} no líquido for igual à P_{O_2} da fase gasosa, e não haverá mais, então, nenhuma difusão *efetiva* entre as duas fases.

Por outro lado, se um líquido contendo um gás dissolvido em uma pressão parcial elevada for exposto a uma pressão parcial mais baixa do mesmo gás em uma fase gasosa, ocorrerá difusão efetiva de moléculas de gás do líquido para a fase gasosa até que as pressões parciais nas duas fases se tornem iguais. Um exemplo familiar disso é quando você abre pela primeira vez uma bebida gaseificada e observa as bolhas de dióxido de carbono saírem da solução (do líquido para a fase gasosa).

As trocas *entre* as fases gasosa e líquida descritas nos dois parágrafos anteriores constituem precisamente os fenômenos que ocorrem nos pulmões entre o ar alveolar e o sangue capilar pulmonar. Além disso, *dentro* de um líquido, as moléculas de gás dissolvidas também sofrem difusão de uma região de pressão parcial mais elevada para uma região de pressão parcial mais baixa, um efeito que está na base das trocas gasosas entre as células, o líquido extracelular e o sangue capilar por todo o corpo.

Por que a difusão de gases para dentro de líquidos deve ser apresentada em termos de pressões parciais, não de "concentrações", ou seja, os valores usados para referir-se à difusão de todos os outros solutos? A razão é que a concentração de um gás em determinado líquido é proporcional não apenas à pressão parcial do gás, mas também à sua solubilidade no líquido. Quanto mais solúvel o gás, maior sua concentração em qualquer pressão parcial determinada. Se um líquido for exposto a dois gases diferentes que têm as mesmas pressões parciais, em equilíbrio, as *pressões parciais* dos dois gases serão idênticas no líquido, porém as *concentrações dos gases* no líquido serão diferentes, dependendo de suas solubilidades nesse líquido.

Tendo como fundamento essas propriedades básicas dos gases, podemos agora discutir a difusão do oxigênio e do dióxido de carbono através das paredes alveolares e capilares e através das membranas plasmáticas. As pressões parciais desses gases no ar e em vários locais do corpo para um indivíduo em repouso ao nível do mar são apresentadas na **Figura 13.21**. Começaremos a nossa discussão com as pressões dos gases alveolares, visto que seus valores determinam aqueles do sangue arterial sistêmico. Nunca é demais enfatizar esse fato: a P_{O_2} e a P_{CO_2} alveolares determinam as P_{O_2} e P_{CO_2} arteriais sistêmicas. Assim, o que determina as pressões dos gases alveolares?

Pressões dos gases alveolares

As pressões típicas dos gases alveolares são P_O2 = 105 mmHg e P_{CO_2} = 40 mmHg. (*Nota:* Não trataremos do nitrogênio, apesar de ser o gás mais abundante nos alvéolos, visto que o nitrogênio é biologicamente inerte em condições normais e não sofre troca efetiva nos alvéolos). Compare esses valores com as pressões dos gases no ar que respiramos: P_{O_2} = 160 mmHg e P_{CO_2} = 0,3 mmHg, sendo esse último valor tão baixo que iremos considerá-lo simplesmente igual a zero. A P_{O_2} alveolar é mais baixa do que a P_O2 atmosférica, visto que parte do oxigênio no ar que entra nos alvéolos os deixa para entrar nos capilares pulmonares. A P_{CO_2} alveolar é mais alta do que a P_{CO_2} atmosférica, visto que o dióxido de carbono entra nos alvéolos a partir dos capilares pulmonares.

Os fatores que determinam o valor preciso da P_{O_2} alveolar são os seguintes: (1) a P_{O_2} do ar atmosférico, (2) a taxa de ventilação alveolar e (3) a taxa de consumo de oxigênio corporal total. Embora existam equações para calcular as pressões dos gases alveolares a partir dessas variáveis, descreveremos as interações de modo qualitativo (**Quadro 13.5**). Para começar, partiremos do pressuposto de que apenas um dos fatores modifica-se de cada vez.

Em primeiro lugar, uma diminuição da P_{O_2} do ar inspirado, como a que ocorre em grandes altitudes, diminuirá a P_{O_2} alveolar. Uma diminuição da ventilação alveolar terá o mesmo efeito (**Figura 13.22**), em virtude da menor quantidade de ar fresco que entra nos alvéolos por unidade de tempo. Por fim, um aumento no consumo de oxigênio pelas células durante, por exemplo, uma atividade física extenuante resultará em diminuição do conteúdo de oxigênio do sangue que retorna aos pulmões, em comparação com o estado de repouso. Isso aumentará o gradiente de concentração do oxigênio dos pulmões para os capilares pulmonares, resultando em aumento da difusão de oxigênio. Se não houver nenhuma mudança na ventilação alveolar, isso reduzirá a P_{O_2} alveolar, visto que uma fração maior do oxigênio no ar fresco que está entrando deixará os alvéolos e entrará no sangue para uso pelos tecidos. (Lembre-se de que, no estado de equilíbrio dinâmico, o volume de oxigênio que entra no sangue nos pulmões por unidade de tempo é sempre igual ao volume utilizado pelos tecidos.) Essa discussão foi em termos dos fatores que reduzem a P_{O_2} alveolar, basta inverter o sentido da alteração desses três fatores para ver como aumentar a P_{O_2} alveolar.

A situação para a P_{CO_2} alveolar é análoga, pressupondo, mais uma vez, que apenas um fator se modifica de cada vez. Em condições normais, não há praticamente nenhum dióxido de carbono no ar inspirado, de modo que podemos ignorar esse fator. Uma diminuição da ventilação alveolar diminuirá a quantidade de dióxido de carbono exalado, aumentando, assim, a P_{CO_2} alveolar (ver Figura 13.22). A produção aumentada de dióxido de carbono também aumentará a P_{CO_2} alveolar, visto que uma quantidade maior de dióxido de carbono sofrerá difusão do sangue para dentro dos alvéolos por unidade de tempo. Lembre-se de que, no estado de equilíbrio dinâmico, o volume de dióxido de carbono que entra nos alvéolos por unidade de tempo é sempre igual ao volume produzido pelos tecidos. Basta inverter o sentido das alterações para ver como diminuir a P_{CO_2} alveolar.

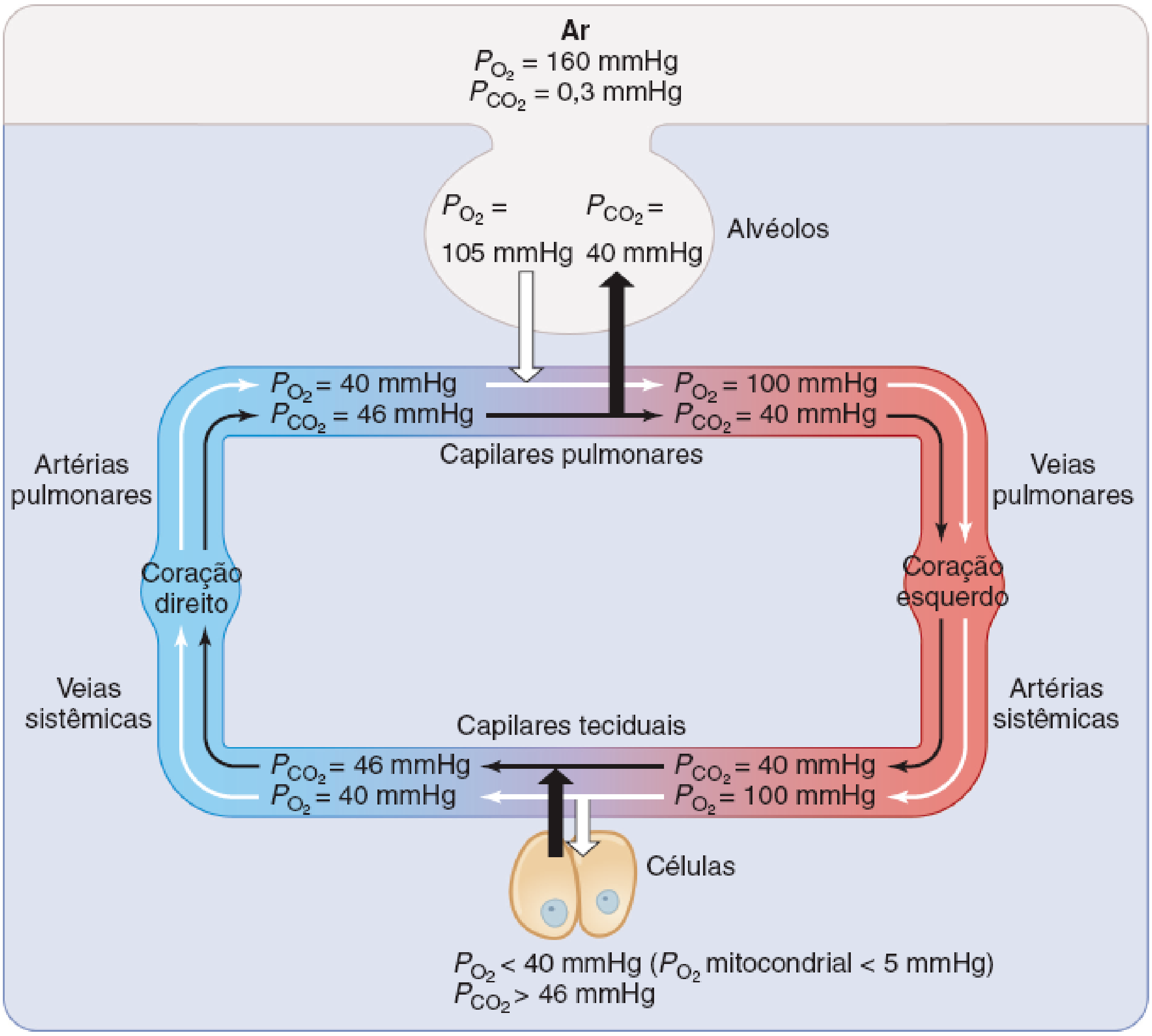


Figura 13.21 Pressões parciais de dióxido de carbono e de oxigênio no ar inspirado ao nível do mar e em vários locais do corpo. A razão pela qual a P_{O_2} alveolar e a P_{O_2} das vias pulmonares não são exatamente as mesmas é descrita posteriormente no texto. Observe também que a P_{O_2} nas artérias sistêmicas é mostrada como idêntica àquela das veias pulmonares; por motivos que envolvem a anatomia do fluxo sanguíneo através dos pulmões, o valor arterial sistêmico é, na verdade, ligeiramente menor, porém ignoramos isso para maior clareza.

Quadro 13.5 Efeitos de várias condições sobre as pressões dos gases alveolares.

Condição	P_{O_2} alveolar	P_{CO_2} alveolar
Respiração de ar com baixa P_{O_2}	Diminui	Nenhuma alteração*
↑ Ventilação alveolar e metabolismo inalterado	Aumenta	Diminui
↓ Ventilação alveolar e metabolismo inalterado	Diminui	Aumenta
↑ Metabolismo e ventilação alveolar inalterada	Diminui	Aumenta
↓ Metabolismo e ventilação alveolar inalterada	Aumenta	Diminui
Aumentos proporcionais no metabolismo e na ventilação alveolar	Nenhuma alteração	Nenhuma alteração

*Respirar ar com PO2 baixa não tem nenhum efeito direto sobre a PCO2 alveolar. Entretanto, conforme descrito posteriormente no texto, os indivíduos nessa situação aumentarão a ventilação de modo reflexo, o que reduzirá a P_{CO_2}.

Para simplificar, partimos do princípio de que apenas um fator iria se modificar de cada vez; entretanto, se houver alteração de mais de um fator, os efeitos irão se somar ou se subtrair uns dos outros. Por exemplo, se o consumo de oxigênio e a ventilação alveolar aumentarem ao mesmo tempo, seus efeitos opostos sobre a P_{O_2} alveolar terão tendência a anular-se mutuamente, e não haverá mudança da P_{O_2} alveolar.

Esse último exemplo ressalta que, em qualquer P_{O_2} atmosférica determinada, é a *razão* entre o consumo de oxigênio e a ventilação alveolar que determina a P_{O_2} alveolar – quanto mais elevada a razão, mais baixa a P_{O_2} alveolar. De modo semelhante, a

P_{CO_2} alveolar é determinada pela razão entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação alveolar – quanto mais elevada a razão, mais alta a P_{CO_2} alveolar.

Podemos agora definir dois termos que indicam a adequação da ventilação – ou seja, a relação entre o metabolismo e a ventilação alveolar. Essas definições são expressas em termos de dióxido de carbono, não de oxigênio. Ocorre ***hipoventilação*** quando há um aumento na razão entre produção de dióxido de carbono e ventilação alveolar. Em outras palavras, um indivíduo está hipoventilando quando a ventilação alveolar não consegue acompanhar a produção de dióxido de carbono. O resultado consiste em elevação da P_{CO_2} alveolar acima do valor normal. Ocorre ***hiperventilação*** quando há uma diminuição na razão entre produção de dióxido de carbono e ventilação alveolar, ou seja, quando a ventilação alveolar é, na realidade, demasiado grande para a quantidade produzida de dióxido de carbono. O resultado consiste em diminuição da P_{CO_2} alveolar abaixo do valor normal.

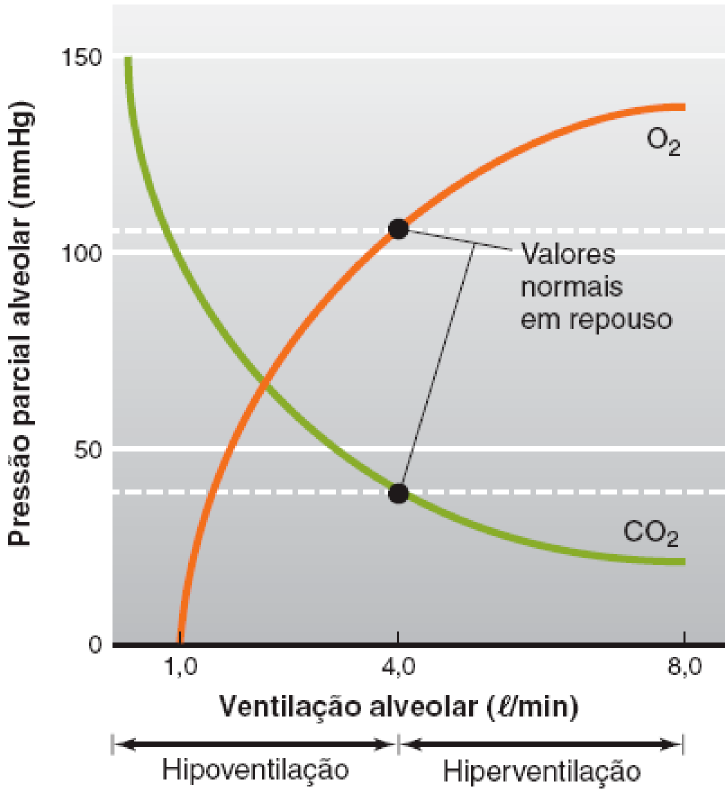


Figura 13.22 Efeitos do aumento ou da diminuição da ventilação alveolar sobre as pressões parciais alveolares em um indivíduo com taxa metabólica constante (consumo de oxigênio celular e produção de dióxido de carbono). Observe que a P_{O_2} alveolar se aproxima de zero quando a ventilação alveolar é de cerca de 1 ℓ/min. Nesse momento, todo o oxigênio que entra nos alvéolos passa para o sangue, deixando os alvéolos praticamente sem oxigênio.

Observe que "hiperventilação" não é sinônimo de "aumento da ventilação", mas sim representa um aumento da ventilação *em relação ao metabolismo.* Por exemplo, o aumento da ventilação que ocorre durante o exercício moderado não é hiperventilação, visto que, como veremos adiante, o aumento na produção de dióxido de carbono, nessa situação, é proporcional ao aumento da ventilação.

Troca gasosa entre os alvéolos e o sangue

O sangue que entra nos capilares pulmonares é o sangue venoso sistêmico bombeado pelo ventrículo direito para os pulmões através das artérias pulmonares. Como provém dos tecidos, esse sangue apresenta uma P_{CO_2} relativamente alta (46 mmHg no indivíduo sadio em repouso) e uma P_{O_2} relativamente baixa (40 mmHg) (ver Figura 13.21 e **Quadro 13.6**). As diferenças nas pressões parciais de oxigênio e de dióxido de carbono nos dois lados da membrana alveolocapilar resultam na difusão efetiva de oxigênio dos alvéolos para o sangue e de dióxido de carbono do sangue para os alvéolos. (Para simplificar, ignoramos a pequena barreira de difusão proporcionada pelo espaço intersticial.) À medida que essa difusão ocorre, a P_{O_2} no sangue capilar pulmonar aumenta, enquanto a P_{CO_2} diminui. A difusão efetiva desses gases cessa quando as pressões parciais dos capilares se tornam iguais às dos alvéolos.

No indivíduo sadio, as taxas de difusão do oxigênio e do dióxido de carbono são rápidas o suficiente, e o fluxo sanguíneo através dos capilares é lento o suficiente para que seja alcançado um equilíbrio completo antes que o sangue alcance a extremidade dos capilares (**Figura 13.23**).

Por conseguinte, o sangue que deixa os capilares pulmonares para retornar ao coração e ser bombeado para as artérias sistêmicas apresenta essencialmente as mesmas P_{O_2} e P_{CO_2} que o ar alveolar. (Essas pressões não são exatamente as mesmas, por motivos explicados mais adiante.) Por conseguinte, os fatores descritos na seção anterior – a P_{O_2} atmosférica, o consumo de

oxigênio e a produção de dióxido de carbono pelas células e a ventilação alveolar – determinam as pressões dos gases alveolares, os quais determinam, então, as pressões dos gases arteriais sistêmicos.

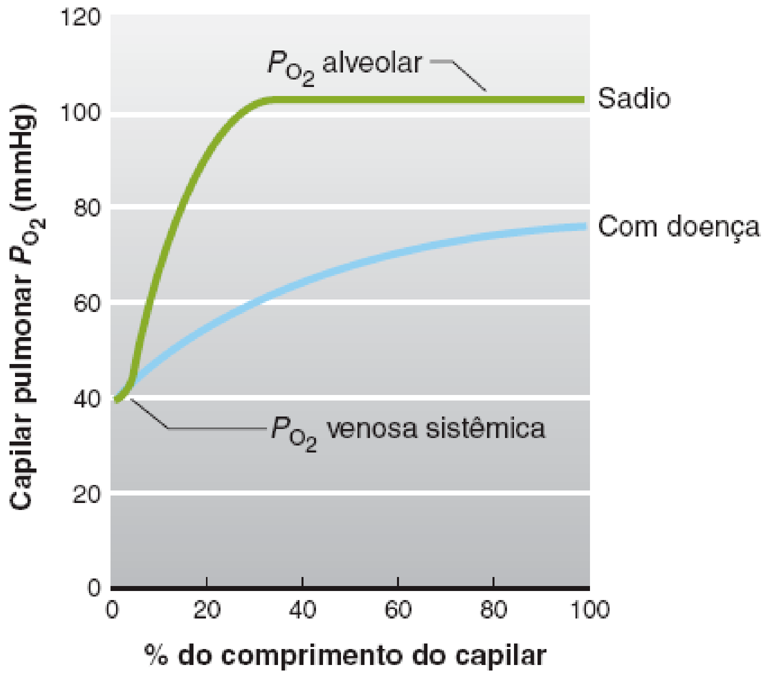


Figura 13.23 Equilíbrio da P_{O_2} do sangue com um alvéolo com P_O2 de 105 mmHg ao longo da extensão de um capilar pulmonar. Observe que, na barreira anormal alveolar–difusão (com doença), o sangue não é totalmente oxigenado.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é o efeito do exercício extenuante sobre a P_{O_2} no final de um capilar em uma região normal do pulmão? Em uma região do pulmão com limitação da difusão graças à presença de doença?

As respostas podem ser encontradas no final do capítulo.

Quadro 13.6	**Pressão normal dos gases.**			
	Sangue venoso	**Sangue arterial**	**Alvéolos**	**Atmosfera**
P_{O_2}	40 mmHg	100 mmHg*	105 mmHg*	160 mmHg
P_{CO_2}	46 mmHg	40 mmHg	40 mmHg	0,3 mmHg

*A razão pela qual a P_O2 arterial e a P_O2 alveolar não são exatamente as mesmas é descrita posteriormente neste capítulo.

A difusão dos gases entre os alvéolos e os capilares pode ser comprometida de diversas maneiras (ver Figura 13.23), resultando em difusão inadequada de oxigênio para o sangue. Em primeiro lugar, a área de superfície total de todos os alvéolos em contato com os capilares pulmonares pode estar diminuída. No ***edema pulmonar***, alguns dos alvéolos podem ficar repletos de líquido. (Conforme descrito na Seção C do Capítulo 12, o edema refere-se ao acúmulo de líquido nos tecidos; nos alvéolos, isso aumenta a barreira de difusão para os gases.) A difusão também pode estar comprometida se houver acentuado espessamento das paredes alveolares com tecido conjuntivo (fibrótico), como, por exemplo, na doença denominada ***fibrose intersticial difusa***. Nessa doença, a fibrose pode ocorrer em consequência de infecção, doença autoimune, hipersensibilidade a substâncias inspiradas, exposição a substâncias químicas tóxicas transportadas pelo ar e muitas outras causas. Os sintomas típicos desses tipos de doença de difusão consistem em dispneia e oxigenação deficiente do sangue. Esses tipos de problemas exclusivos de difusão restringem-se ao oxigênio e habitualmente não afetam a eliminação do dióxido de carbono, que se difunde mais rapidamente do que o oxigênio.

Equilíbrio entre a ventilação e o fluxo sanguíneo nos alvéolos

A principal causa de movimento inadequado de oxigênio entre os alvéolos e o sangue capilar pulmonar induzida por doença não provém de um problema com a difusão, mas sim do desequilíbrio entre o suprimento de ar e o suprimento de sangue em cada um dos alvéolos.

Os pulmões são compostos de aproximadamente 300 milhões de alvéolos, e cada um deles é capaz de receber dióxido de carbono do sangue capilar pulmonar e de fornecer oxigênio a ele. Para ser mais eficiente, a proporção correta de fluxo de ar alveolar (ventilação) e de fluxo sanguíneo capilar (perfusão) deve estar disponível para *cada* alvéolo. Qualquer desajuste é denominado ***desigualdade ventilação–perfusão***.

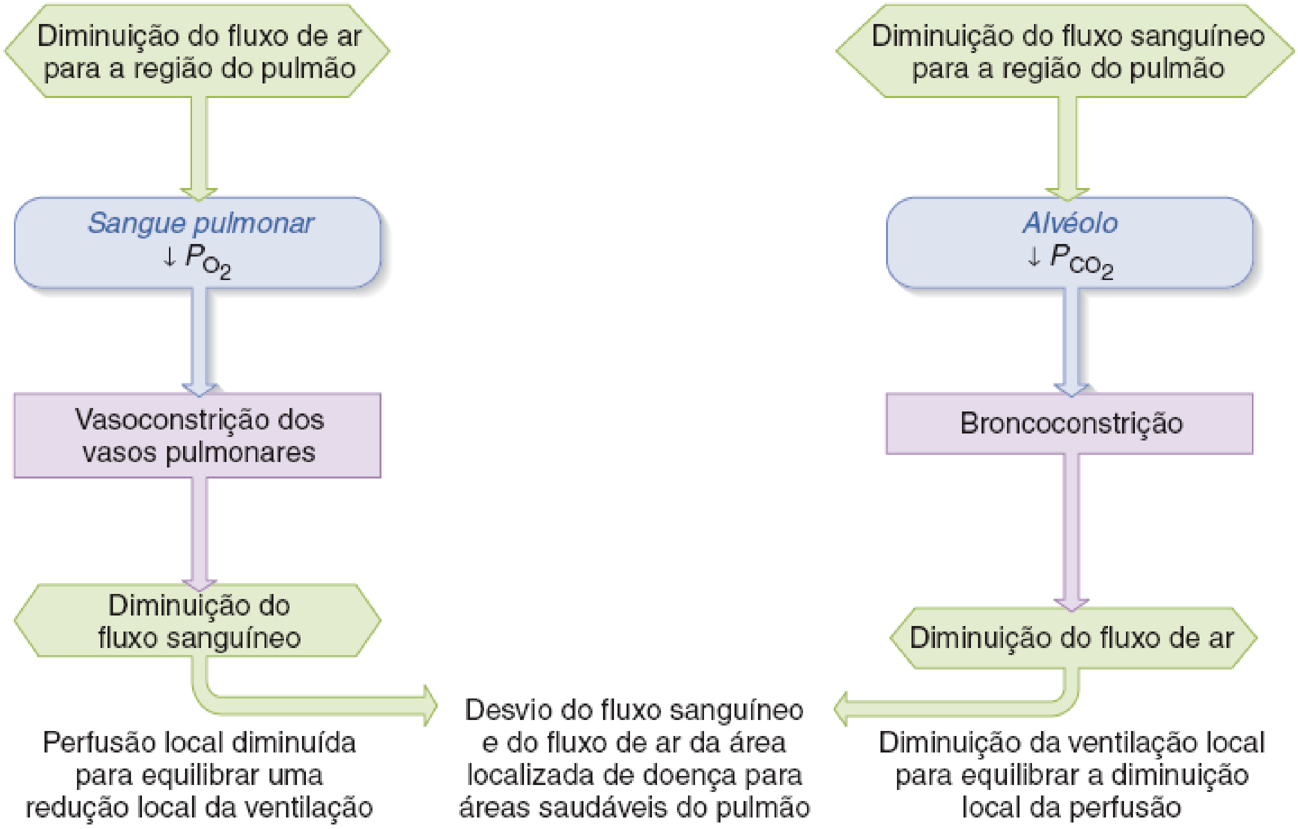


Figura 13.24 Controle local do equilíbrio ventilação–perfusão.

O principal efeito da desigualdade ventilação–perfusão consiste em redução da P_{O_2} do sangue arterial sistêmico. Com efeito, em grande parte por causa dos efeitos da gravidade sobre a ventilação e a perfusão, existe uma desigualdade ventilação–perfusão suficiente no indivíduo sadio para reduzir a P_{O_2} arterial em cerca de 5 mmHg. Um efeito da postura ortostática consiste em aumentar o enchimento dos vasos sanguíneos na base dos pulmões, graças à gravidade, o que contribui para uma diferença na distribuição do fluxo sanguíneo nesses órgãos. Essa é a principal explicação para o fato citado anteriormente de que a P_{O_2} do sangue nas veias pulmonares e nas artérias sistêmicas normalmente é cerca de 5 mmHg mais baixa do que a pressão média do ar alveolar (ver Quadro 13.6).

Nos estados mórbidos, a ocorrência de alterações regionais na complacência pulmonar, na resistência das vias respiratórias e na resistência vascular pode causar uma acentuada desigualdade ventilação–perfusão. Os extremos desse fenômeno são fáceis de visualizar: (1) pode haver alvéolos ventilados sem nenhum suprimento sanguíneo (espaço morto ou ventilação desperdiçada) em consequência de um coágulo sanguíneo, por exemplo; ou (2) pode haver um fluxo sanguíneo através de áreas do pulmão que não apresentam nenhuma ventilação (uma situação denominada ***derivação* [*shunt*]**), em virtude, por exemplo, do colapso dos alvéolos. Todavia, a desigualdade não precisa ser tudo ou nada para ser significativa.

A eliminação de dióxido de carbono também está comprometida pela desigualdade ventilação–perfusão, porém não no mesmo grau que a captação de oxigênio. Embora as razões para isso sejam complexas, pequenos aumentos da P_{CO_2} arterial levam a aumentos da ventilação alveolar, o que habitualmente impede aumentos adicionais da P_{CO_2} arterial. Todavia, a ocorrência de uma grave desigualdade ventilação–perfusão nos estados patológicos pode levar a um aumento da P_{CO_2} arterial.

Existem várias respostas homeostáticas locais dentro dos pulmões, que minimizam o desequilíbrio entre a ventilação e o fluxo sanguíneo, maximizando, assim, a eficiência das trocas gasosas (**Figura 13.24**). Provavelmente a mais importante dessas respostas seja um efeito direto do baixo volume de oxigênio sobre os vasos sanguíneos pulmonares. Uma diminuição da ventilação dentro de um grupo de alvéolos – que poderia ocorrer, por exemplo, em consequência de um tampão de muco causando bloqueio das pequenas vias respiratórias – leva a uma redução da P_{O_2} alveolar e da área ao redor dela, incluindo as arteríolas. Uma diminuição da P_{O_2} nesses alvéolos e arteríolas adjacentes leva à vasoconstrição, desviando o fluxo sanguíneo da área pouco ventilada. Esse efeito adaptativo local, exclusivo dos vasos sanguíneos arteriais pulmonares, assegura que o fluxo sanguíneo seja afastado das áreas acometidas do pulmão e direcionado para áreas que estão bem-ventiladas. Outro fator para melhorar o equilíbrio entre ventilação e perfusão pode ocorrer se houver uma redução local do fluxo sanguíneo dentro de uma região pulmonar graças, por exemplo, à presença de um pequeno coágulo sanguíneo em uma arteríola pulmonar. Uma redução

local do fluxo sanguíneo traz menos CO_2 sistêmico para essa área, resultando em diminuição local da P_{CO_2}. Isso provoca broncoconstrição local, que desvia o fluxo de ar para áreas do pulmão com melhor perfusão.

Os efeitos adaptativos efetivos da vasoconstrição e da broncoconstrição consistem em: (1) suprir um menor fluxo sanguíneo para as áreas pouco ventiladas, deslocando, assim, o fluxo sanguíneo para áreas bem-ventiladas; e (2) redirecionar o ar para longe dos alvéolos acometidos ou lesionados, em direção aos alvéolos sadios. Esses fatores melhoram acentuadamente a eficiência da troca gasosa pulmonar, porém não são perfeitos, mesmo no pulmão sadio. Existe sempre um desequilíbrio de ventilação e perfusão, o que, conforme acabamos de descrever, leva a um gradiente alveoloarterial de O_2 normal de cerca de 5 mmHg.

Troca gasosa entre os tecidos e o sangue

À medida que o sangue arterial sistêmico entra nos capilares em todo o corpo, ele é separado do líquido intersticial apenas por uma fina parede do capilar, que é altamente permeável tanto ao oxigênio quanto ao dióxido de carbono. Por sua vez, o líquido intersticial é separado do líquido intracelular pelas membranas plasmáticas das células, que também são muito permeáveis ao oxigênio e ao dióxido de carbono. As reações metabólicas que ocorrem no interior das células constantemente consomem oxigênio e produzem dióxido de carbono. Por conseguinte, como mostra a Figura 13.21, a P_{O_2} intracelular é mais baixa e a P_{CO_2} mais alta do que no sangue arterial. O mais baixo de todos os valores da P_{O_2} – menos de 5 mmHg – é encontrado nas mitocôndrias, o local de utilização do oxigênio. Em consequência, ocorre difusão efetiva de oxigênio do sangue para as células e, no interior das células, para dentro das mitocôndrias, enquanto ocorre difusão efetiva de dióxido de carbono das células para o sangue. Dessa maneira, à medida que o sangue flui através dos capilares sistêmicos, sua P_{O_2} diminui, enquanto sua P_{CO_2} aumenta. Isso explica os valores do sangue venoso sistêmico apresentados na Figura 13.21 e no Quadro 13.6.

Em resumo, o suprimento de novo oxigênio para os alvéolos e o seu consumo nas células criam gradientes de P_{O_2} que produzem uma difusão efetiva de oxigênio partindo dos alvéolos para o sangue nos pulmões e do sangue para as células no restante do corpo. Por outro lado, a produção de dióxido de carbono pelas células e sua eliminação pelos alvéolos por meio da expiração criam gradientes de P_{CO_2} que produzem uma difusão efetiva de dióxido de carbono das células para o sangue no restante do corpo e do sangue para os alvéolos nos pulmões.

13.4 Transporte de oxigênio do sangue

O **Quadro 13.7** fornece um resumo do conteúdo de oxigênio do sangue arterial sistêmico, designado simplesmente como sangue arterial. Em condições normais, cada litro contém o número de moléculas de oxigênio equivalente a 200 mℓ de oxigênio gasoso puro na pressão atmosférica. O oxigênio está presente em duas formas: (1) dissolvido no plasma e no citosol dos eritrócitos e (2) combinado de modo reversível com moléculas de hemoglobina nos eritrócitos.

Conforme previsto pela lei de Henry, a quantidade de oxigênio dissolvido no sangue é diretamente proporcional à P_{O_2} do sangue. Como a solubilidade do oxigênio na água é relativamente baixa, apenas 3 mℓ podem ser dissolvidos em 1 ℓ no sangue na P_{O_2} arterial normal de 100 mmHg. Os outros 197 mℓ de oxigênio em um litro de sangue arterial – mais de 98% do conteúdo de oxigênio no litro – são transportados nos eritrócitos combinados de modo reversível com a hemoglobina.

Cada molécula de **hemoglobina** é uma proteína composta de quatro subunidades ligadas entre si. Cada subunidade consiste em um grupo molar, conhecido como **heme**, e em um polipeptídio fixado ao heme. Os quatro polipeptídios de uma molécula de hemoglobina são coletivamente denominados **globina**. Cada um dos grupos heme em uma molécula de hemoglobina (**Figura 13.25**) contém um átomo de ferro (Fe^{2+}), ao qual se liga o oxigênio molecular. Como cada átomo de ferro mostrado na Figura 13.25 pode ligar-se a uma molécula de oxigênio, uma única molécula de hemoglobina pode ligar-se a quatro moléculas de oxigênio (ver Figura 12.19 para a estrutura quaternária da hemoglobina). Entretanto, para simplificar, a equação para a reação entre o oxigênio e a hemoglobina é habitualmente escrita em termos de uma única subunidade de polipeptídio–heme de uma molécula de hemoglobina:

$$O_2 + Hb \rightleftharpoons HbO_2 \qquad \textbf{(13.8)}$$

Por conseguinte, a hemoglobina pode ocorrer em uma de duas formas – **desoxi-hemoglobina (Hb)** e **oxi-hemoglobina (HbO_2)**. Em uma amostra de sangue contendo muitas moléculas de hemoglobina, a fração de toda a hemoglobina na forma de oxi-hemoglobina é expressa como **percentual de saturação da hemoglobina.**

$$\text{Percentual de saturação da Hb} = \frac{O_2 \text{ ligado à Hb}}{\text{Capacidade máxima de ligação da Hb ao } O_2} \times 100 \qquad \textbf{(13.9)}$$

Quadro 13.7	Teor de oxigênio do sangue arterial sistêmico ao nível do mar.
1 ℓ (ℓ) de sangue arterial contém	

3 mℓ	de O_2 fisicamente dissolvido (1,5%)
197 mℓ	de O_2 ligado à hemoglobina (98,5%)
Total: 200 mℓ	de O_2
Débito cardíaco = 5 ℓ/min	
O_2 transportado para os tecidos/min =	5 ℓ/min × 200 mℓ O_2/ℓ
=	= 1.000 mℓ O_2/min

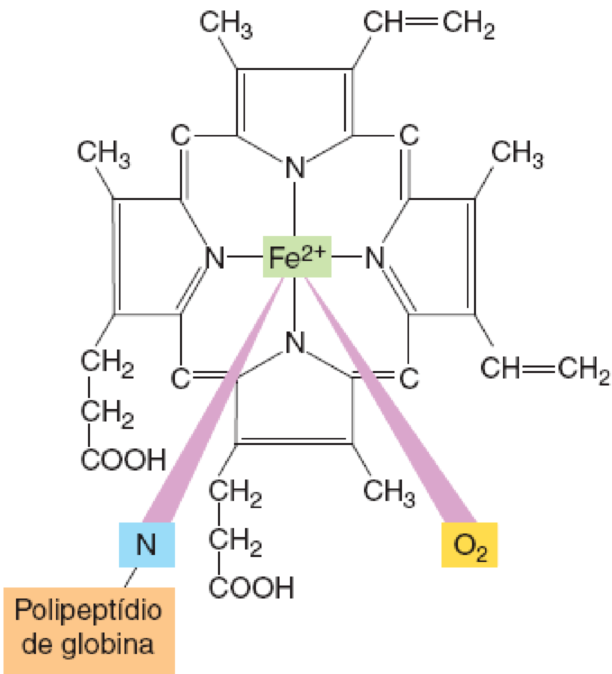


Figura 13.25 Heme em duas dimensões. O oxigênio liga-se ao átomo de ferro (Fe^{2+}). Heme fixa-se a uma cadeia polipeptídica por um átomo de nitrogênio para formar uma subunidade de hemoglobina. Quatro dessas subunidades ligam-se entre si para formar uma única molécula de hemoglobina. Ver a Figura 2.19, que mostra os arranjos das cadeias polipeptídicas que compõem a molécula de hemoglobina.

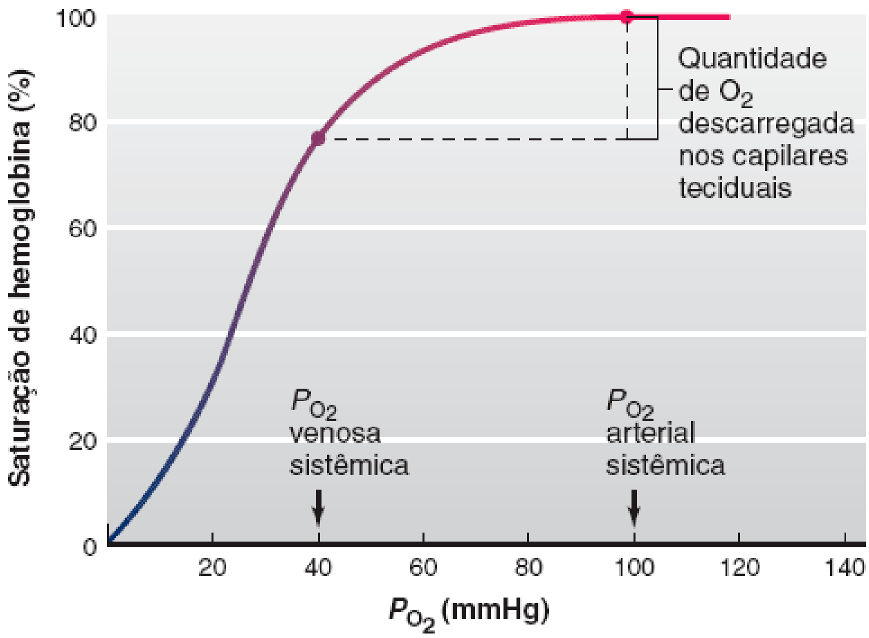


Figura 13.26 Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina. Essa curva aplica-se ao sangue a 37°C, com concentração arterial normal de H^+. Em qualquer concentração determinada de hemoglobina no sangue, o eixo *y* também pode ter o conteúdo de oxigênio plotado em mililitros de oxigênio por litro de sangue (normalmente cerca de 200 mℓ/litro quando a hemoglobina está 100% saturada).

Por exemplo, se a quantidade de oxigênio ligado à hemoglobina for 40% da capacidade máxima, a amostra é considerada 40% saturada. O denominador nessa equação é também denominado **capacidade de transporte de oxigênio** do sangue.

Que fatores que determinam o percentual de saturação da hemoglobina? Sem dúvida alguma, o mais importante é a P_{O_2} do sangue. Todavia, antes de discutir esse assunto, é preciso ressaltar que a *quantidade total* de oxigênio transportado pela hemoglobina no sangue depende não apenas do percentual de saturação da hemoglobina, mas também da quantidade de hemoglobina presente em cada litro de sangue. A ***anemia*** refere-se a uma diminuição significativa da hemoglobina no sangue. Por exemplo, se o sangue de um indivíduo tiver apenas metade da hemoglobina por litro em comparação com o normal, pode-se deduzir que, em qualquer P_{O_2} e percentual de saturação determinado, o conteúdo de oxigênio do sangue será apenas a metade. A maneira mais comum pela qual o conteúdo de hemoglobina do sangue está diminuído deve-se a um baixo hematócrito, por exemplo, em consequência de perda crônica de sangue ou determinadas deficiências dietéticas, resultando na produção inadequada de eritrócitos na medula óssea.

Qual é o efeito da P_{O_2} sobre a saturação de hemoglobina?

Com base na equação 13.8 e na lei de ação das massas (ver Capítulo 3), é evidente que a elevação da P_{O_2} do sangue deve aumentar a combinação do oxigênio com a hemoglobina. A relação quantitativa entre essas variáveis é mostrada na **Figura 13.26** e denominada **curva de dissociação oxigênio–hemoglobina.** (O termo *dissociar* significa “separar”; nesse caso, separar o oxigênio da hemoglobina; essa curva também poderia ser denominada curva de “associação oxigênio–hemoglobina”.) A curva é sigmoide, visto que, conforme assinalado anteriormente, cada molécula de hemoglobina contém quatro subunidades. Cada subunidade pode combinar-se com uma molécula de oxigênio, e as reações das quatro subunidades ocorrem de modo sequencial, em que cada combinação facilita a seguinte.

Essa combinação do oxigênio com a hemoglobina fornece um exemplo de cooperatividade, conforme descrito no Capítulo 3, e é um exemplo clássico do princípio de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. A explicação nesse caso é a seguinte. As unidades de globina da desoxi-hemoglobina estão firmemente unidas por ligações eletrostáticas em uma conformação com afinidade relativamente baixa pelo oxigênio. A ligação do oxigênio a uma molécula de heme rompe algumas dessas ligações entre as subunidades de globina, levando a uma mudança de conformação que deixa os locais remanescentes de ligação do oxigênio mais expostos. Por conseguinte, a ligação de uma molécula de oxigênio à desoxi-hemoglobina aumenta a afinidade dos locais remanescentes na mesma molécula de hemoglobina, e assim por diante.

A forma da curva de dissociação oxigênio–hemoglobina é extremamente importante para compreender a troca de oxigênio. A curva possui uma inclinação acentuada nas P_{O_2} de 10 a 60 mmHg e uma parte relativamente plana (ou platô) nas P_{O_2} de 70 a 100 mmHg. Por conseguinte, o grau com que o oxigênio se combina com a hemoglobina aumenta muito rapidamente à medida que a P_{O_2} aumenta de 10 para 60 mmHg, de modo que, em uma P_{O_2} de 60 mmHg, cerca de 90% da hemoglobina total estão combinados com oxigênio. Desse ponto em diante, qualquer elevação adicional da P_{O_2} irá produzir apenas um pequeno aumento na ligação do oxigênio.

Esse platô em valores mais elevados da P_{O_2} tem várias implicações importantes. Em muitas situações, incluindo grandes altitudes e presença de doença pulmonar, ocorre uma redução moderada da P_{O_2} alveolar e, portanto, da P_{O_2} arterial. Mesmo se a P_{O_2} diminuir de seu valor normal de 100 para 60 mmHg, a quantidade total de oxigênio transportado pela hemoglobina diminuirá em apenas 10%, visto que a saturação da hemoglobina ainda estará próxima de 90% em uma P_{O_2} de 60 mmHg. O platô fornece um excelente fator de segurança, de modo que até mesmo uma limitação moderada da função pulmonar ainda possibilita uma saturação significativa da hemoglobina.

O platô também explica por que, em um indivíduo sadio ao nível do mar, a elevação da P_{O_2} alveolar (e, portanto, da P_{O_2} arterial) por hiperventilação ou pela respiração de oxigênio a 100% não aumenta de modo apreciável o conteúdo total de oxigênio do sangue. Uma pequena quantidade adicional dissolve-se. Como a hemoglobina já está quase totalmente saturada com oxigênio na P_{O_2} arterial normal de 100 mmHg, ela simplesmente não pode captar mais oxigênio quando a P_{O_2} está elevada acima desse ponto. Isso só se aplica a indivíduos saudáveis ao nível do mar. Se o indivíduo tiver inicialmente uma P_{O_2} arterial baixa, em virtude de doença pulmonar ou permanência em grandes altitudes, haverá inicialmente uma grande quantidade de desoxi-hemoglobina no sangue arterial. A elevação da P_{O_2} alveolar e, portanto, da P_{O_2} arterial resultará em transporte significativamente maior de oxigênio na hemoglobina.

A parte inclinada da curva, de 60 mmHg para 20 mmHg, é ideal para a liberação de oxigênio nos tecidos. Ou seja, para uma pequena redução da P_{O_2} graças à difusão do oxigênio do sangue para as células, uma grande quantidade de oxigênio pode ser descarregada nos capilares dos tecidos periféricos.

Vamos agora refazer nossos passos e reconsiderar o movimento de oxigênio através das várias membranas, incluindo, dessa vez, a hemoglobina em nossa análise. É fundamental reconhecer que o oxigênio ligado à hemoglobina *não* contribui diretamente para a P_{O_2} do sangue; somente o oxigênio dissolvido. Por conseguinte, a difusão do oxigênio é governada apenas pela parte dissolvida, um fato que nos permitiu ignorar a hemoglobina na discussão dos gradientes de pressão parcial transmembrana. Todavia, a presença da hemoglobina constitui o fator mais importante na determinação da *quantidade total* de oxigênio que irá se difundir, conforme ilustrado por um exemplo simples (**Figura 13.27**). Duas soluções separadas por uma membrana semipermeável contêm quantidades iguais de oxigênio. As pressões do gás em ambas as soluções são iguais, e não ocorre nenhuma difusão efetiva de oxigênio. A adição de hemoglobina ao compartimento B perturba esse equilíbrio, visto que grande parte do oxigênio se combina com a hemoglobina. Embora a *quantidade* total de oxigênio no compartimento B ainda seja a

mesma, o número de moléculas de oxigênio *dissolvidas* diminuiu. Por conseguinte, a P_{O_2} do compartimento B é menor que a do compartimento A, de modo que ocorre difusão efetiva de oxigênio de A para B. No novo estado de equilíbrio, as pressões de oxigênio são mais uma vez iguais, porém quase todo o oxigênio encontra-se no compartimento B e está combinado com a hemoglobina.

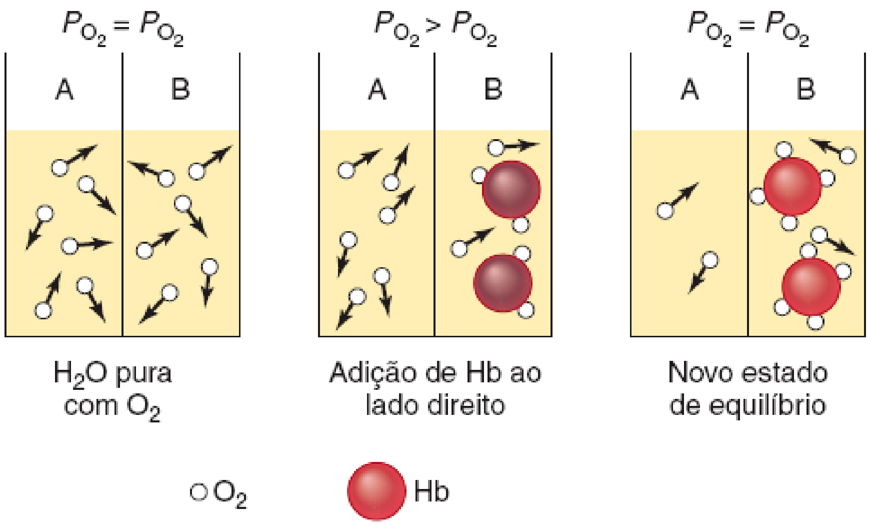


Figura 13.27 Efeito da adição de hemoglobina sobre a distribuição do oxigênio entre dois compartimentos contendo um número fixo de moléculas de oxigênio e separados por uma membrana semipermeável. No novo estado de equilíbrio, os valores da P_{O_2} são mais uma vez iguais entre si, porém menores do que antes da adição da hemoglobina. Todavia, o oxigênio total – em outras palavras, o oxigênio dissolvido somado àquele combinado com a hemoglobina – é agora muito maior no lado direito da membrana.

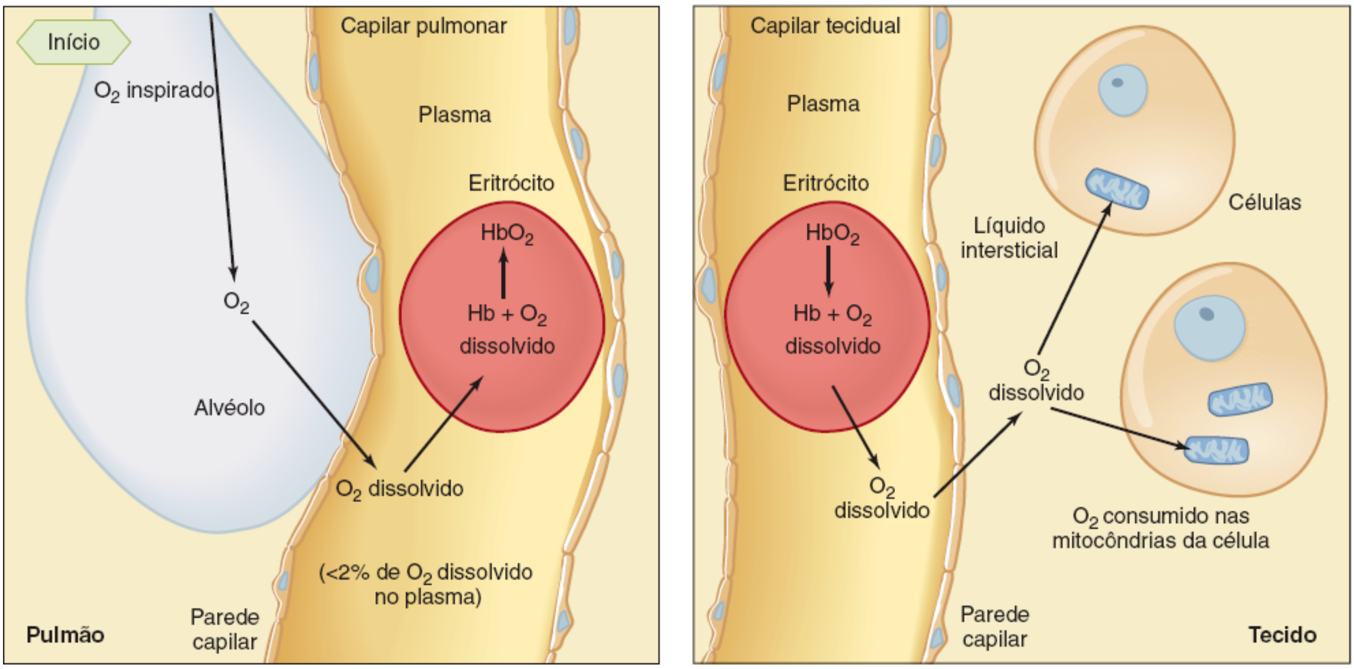


Figura 13.28 Movimento do oxigênio nos pulmões e nos tecidos. O movimento do ar inspirado nos alvéolos ocorre por fluxo de massa; todos os movimentos através das membranas ocorrem por difusão.

Vamos aplicar agora essa análise aos capilares dos pulmões e dos tecidos (**Figura 13.28**). O plasma e os eritrócitos que entram nos pulmões apresentam uma P_{O_2} de 40 mmHg. Como podemos verificar na Figura 13.26, a saturação da hemoglobina nessa P_{O_2} é de 75%. A P_{O_2} alveolar – 105 mmHg – é mais alta que a do sangue, e, dessa maneira, o oxigênio sofre difusão dos alvéolos para o plasma. Isso aumenta a P_{O_2} do plasma e induz a difusão de oxigênio para dentro dos eritrócitos, elevando a P_{O_2} eritrocitária e produzindo um aumento na combinação de oxigênio com a hemoglobina. A maior parte do oxigênio que sofre difusão dos alvéolos para o sangue não permanece dissolvida, mas combina-se com a hemoglobina. Por conseguinte, a P_{O_2} do sangue normalmente permanece abaixo da P_{O_2} alveolar até que a hemoglobina alcance uma saturação de praticamente 100%. Isso mantém o gradiente de difusão do movimento de oxigênio para o sangue durante a transferência muito grande de oxigênio.

Nos capilares teciduais, o processo é inverso. Como as mitocôndrias de todas as células estão utilizando oxigênio, a P_{O_2} celular é menor do que a P_{O_2} do líquido intersticial circundante. Por conseguinte, ocorre difusão contínua de oxigênio para dentro das células. Isso faz com que a P_{O_2} do líquido intersticial seja sempre menor do que a P_{O_2} do sangue que flui através dos capilares

teciduais, de modo que ocorre difusão efetiva de oxigênio a partir do plasma dentro dos capilares para dentro do líquido intersticial. Como resultado, a P_{O_2} do plasma torna-se menor do que a P_{O_2} dos eritrócitos, e o oxigênio sofre difusão dos eritrócitos para o plasma. A diminuição da P_{O_2} dos eritrócitos provoca dissociação do oxigênio a partir da hemoglobina, com consequente liberação de oxigênio, que então se difunde para fora dos eritrócitos. O resultado final consiste na transferência, exclusivamente por difusão, de grandes quantidades de oxigênio, partindo da hemoglobina em direção ao plasma, em seguida para o líquido intersticial e, finalmente, para as mitocôndrias das células teciduais.

Na maioria dos tecidos, em condições de repouso, a saturação da hemoglobina ainda é de 75% quando o sangue deixa os capilares teciduais. Esse fato está na base de um mecanismo local importante por meio do qual as células podem obter mais oxigênio toda vez que aumentam suas atividades. Por exemplo, um músculo durante o exercício consome mais oxigênio, reduzindo, assim, sua P_{O_2} intracelular e intersticial. Isso aumenta o gradiente de P_{O_2} sangue-para-célula. Em consequência, a taxa de difusão do oxigênio do sangue para as células aumenta. Por sua vez, a consequente redução da P_{O_2} dos eritrócitos provoca uma dissociação adicional entre a hemoglobina e o oxigênio. Dessa maneira, a extração de oxigênio a partir do sangue em um músculo durante o exercício é muito maior do que o valor habitual de 25%. Além disso, um aumento do fluxo sanguíneo para os músculos, denominado hiperemia ativa (Capítulo 12), também contribui acentuadamente para o aumento do suprimento de oxigênio.

Efeito do monóxido de carbono sobre a ligação do oxigênio à hemoglobina. O ***monóxido de carbono*** é um gás incolor e inodoro, produto da combustão incompleta de hidrocarbonetos, como a gasolina. Trata-se de uma causa comum de doença e morte por envenenamento, tanto intencional quanto acidental. Sua característica fisiológica mais notável é sua afinidade extremamente alta – 210 vezes a do oxigênio – pelos locais de ligação do oxigênio na hemoglobina. Por esse motivo, ele diminui a quantidade de oxigênio que se combina com a hemoglobina nos capilares pulmonares, competindo por esses locais. Além disso, exerce um segundo efeito deletério: altera a molécula de hemoglobina, de modo a desviar a curva de dissociação oxigênio–hemoglobina para a esquerda, com consequente diminuição da liberação de oxigênio da hemoglobina para os tecidos. Como veremos adiante, a situação é agravada, visto que os indivíduos que sofrem envenenamento por monóxido de carbono não exibem aumento reflexo de sua ventilação.

Efeitos do CO_2 e de outros fatores no sangue e diferentes isoformas sobre a saturação da hemoglobina

Em qualquer P_{O_2} determinada, outros fatores também influenciam o grau de saturação da hemoglobina, incluindo a P_{CO_2} do sangue, a concentração de H^+, a temperatura, a concentração de uma substância produzida pelos eritrócitos, denominada **2,3-difosfoglicerato (DPG)** (também conhecida como bifosfoglicerato [BPG]) e a presença de um tipo especial de hemoglobina habitualmente encontrada apenas no sangue fetal. Conforme ilustrado na **Figura 13.29**, um aumento na concentração de DPG, na temperatura e na acidez provoca um desvio da curva de dissociação para a direita. Isso significa que, em qualquer P_{O_2} determinada, a hemoglobina possui menos afinidade pelo oxigênio. Por outro lado, uma diminuição na concentração de DPG, na temperatura ou na acidez provoca um desvio da curva de dissociação para a esquerda, de modo que, em qualquer P_{O_2} determinada, a hemoglobina exibe maior afinidade pelo oxigênio.

Os efeitos do aumento da P_{CO_2}, concentração de H^+ e temperatura são continuamente exercidos sobre o sangue nos capilares teciduais, visto que cada um desses fatores é maior no sangue dos capilares teciduais do que no sangue arterial. A P_{CO_2} está aumentada, graças à entrada de dióxido de carbono no sangue proveniente dos tecidos. Por motivos que serão descritos mais adiante, a concentração de H^+ está elevada, em virtude do aumento da P_{CO_2} e da liberação de ácidos produzidos metabolicamente, como o ácido láctico. A temperatura está elevada em virtude do calor produzido pelo metabolismo tecidual. A hemoglobina exposta a essa elevação da P_{CO_2} do sangue, da concentração de H^+ e da temperatura à medida que passa pelos capilares teciduais exibe uma afinidade diminuída pelo oxigênio. Por conseguinte, a hemoglobina libera ainda mais oxigênio do que o faria se a P_{O_2} capilar tecidual diminuída fosse um único fator atuante.

Quanto mais metabolicamente ativo for um tecido, maior a sua P_{CO_2}, concentração de H^+ e temperatura. Em qualquer P_{O_2} determinada, isso provoca a liberação de mais oxigênio pela hemoglobina durante a sua passagem pelos capilares teciduais, fornecendo uma quantidade adicional de oxigênio às células mais ativas. Por conseguinte, existe aqui outro mecanismo local que aumenta o suprimento de oxigênio aos tecidos com atividade metabólica aumentada.

Qual é o mecanismo pelo qual esses fatores influenciam a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio? O dióxido de carbono e o H^+ o fazem por meio de sua combinação com a parte globina da hemoglobina e pela alteração na conformação da molécula de hemoglobina. Por conseguinte, esses efeitos constituem uma forma de modulação alostérica (Capítulo 3). A elevação da temperatura também diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio por meio de uma alteração na sua conformação.

O DPG, que é produzido durante a glicólise, liga-se de modo reversível à hemoglobina, fazendo com que ela tenha alostericamente uma afinidade menor pelo oxigênio (ver Figura 13.29). Os eritrócitos carecem de mitocôndrias e, portanto, dependem exclusivamente da glicólise. Em consequência, os eritrócitos contêm grandes quantidades de DPG, que está presente apenas em quantidades mínimas nas células com mitocôndrias. O resultado final é que, sempre que houver aumento nas concentrações de DPG, haverá um aumento na liberação de oxigênio a partir da hemoglobina à medida que o sangue flui pelos tecidos. Esse aumento na concentração de DPG é desencadeado por uma variedade de condições associadas a um suprimento

inadequado de oxigênio aos tecidos e ajuda a manter o fornecimento de oxigênio. Por exemplo, a elevação da concentração de DPG é importante durante a exposição do indivíduo a grandes altitudes, quando a P_{O_2} do sangue está diminuída, visto que o DPG aumenta a liberação do oxigênio nos capilares teciduais.

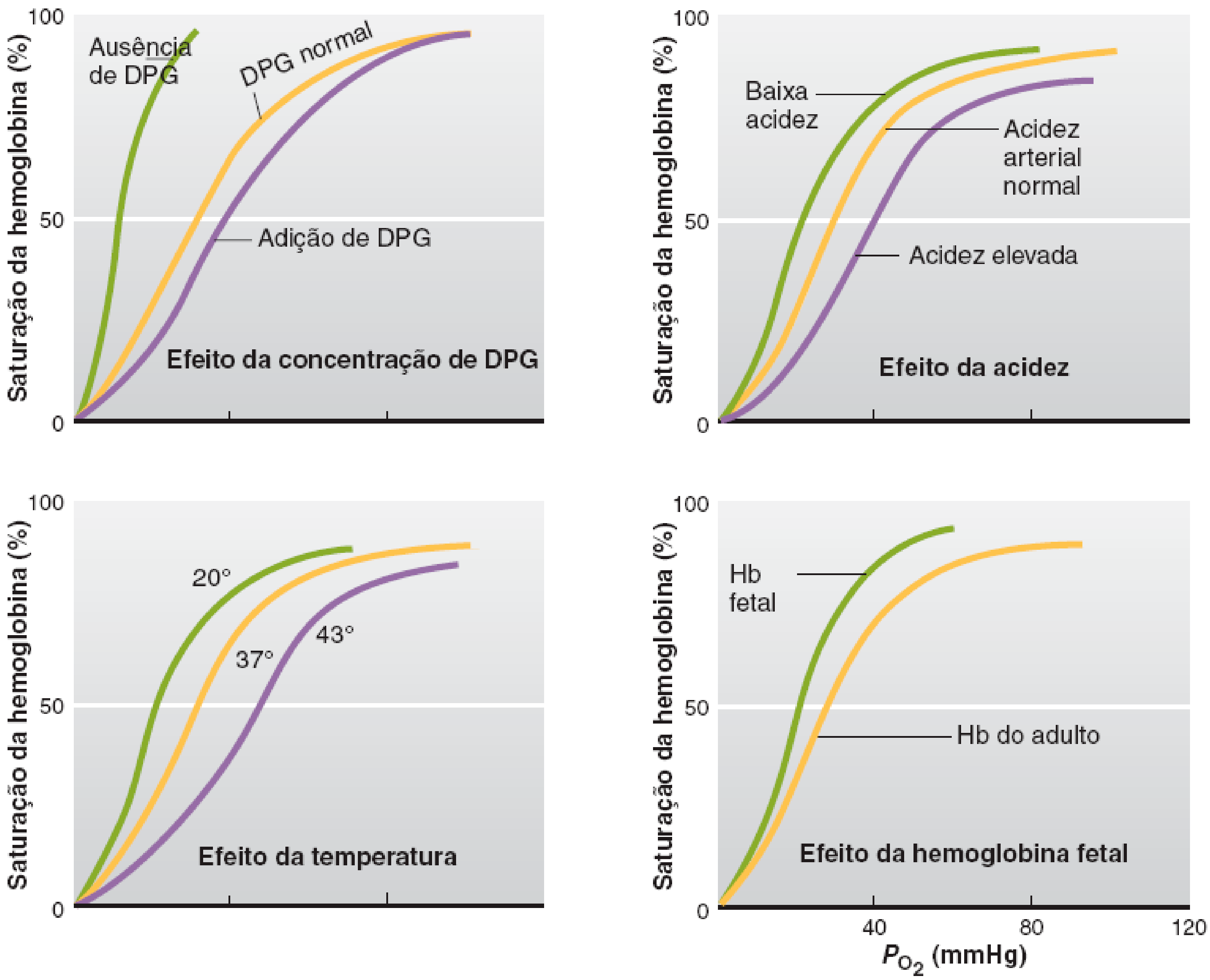


Figura 13.29 Efeitos da concentração de DPG, da temperatura, da acidez e da presença de hemoglobina fetal sobre a relação entre P_{O_2} e a saturação de hemoglobina. A temperatura do sangue normal nunca diverge muito de 37°C como mostra a figura, porém o princípio continua o mesmo quando as alterações ocorrem dentro da faixa fisiológica. Uma acidez elevada e uma baixa acidez podem ser causadas por P_{CO_2} elevada e P_{CO_2} baixa, respectivamente. A hemoglobina fetal possui maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina do adulto, possibilitando uma difusão adequada do conteúdo de oxigênio do sangue materno para o sangue fetal no plasma. Fonte: Adaptada de Comroe, J. H., "Physiology of Respiration," Year Book, Chicago, 1965.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Os pesquisadores estão desenvolvendo substitutos do sangue para atender às demandas de transfusões de emergência. Qual seria o efeito do sangue artificial no qual a ligação do O_2 não é alterada pela acidez?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Por fim, o feto possui uma forma singular de hemoglobina, denominada **hemoglobina fetal** (ver Figura 13.29). A hemoglobina fetal contém subunidades codificadas por genes diferentes dos expressos na vida pós-natal. Essas subunidades alteram o formato da proteína final e resultam em uma molécula de hemoglobina que possui maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina do adulto. Ou seja, a hemoglobina fetal liga uma quantidade consideravelmente maior de oxigênio do que a hemoglobina do adulto em qualquer P_{O_2} determinada. Isso possibilita um aumento da captação de oxigênio através da barreira de difusão da placenta. Por conseguinte, embora a P_{O_2} arterial do feto seja muito mais baixa que a do recém-nascido que respira ar, a hemoglobina fetal possibilita uma captação adequada de oxigênio na placenta para suprir o feto em desenvolvimento.

13.5 Transporte do dióxido de carbono no sangue

O dióxido de carbono é um produto de degradação que possui toxicidade, em parte graças à geração de H^+. A ocorrência de grandes alterações na concentração de H^+, se não tamponadas, levaria a alterações significativas do pH, modificando, assim, a estrutura terciária das proteínas, incluindo as enzimas. No indivíduo em repouso, o metabolismo gera cerca de 200 mℓ de dióxido de carbono por minuto. Quando o sangue arterial flui através dos capilares teciduais, esse volume de dióxido de carbono difunde-se dos tecidos para o sangue (**Figura 13.30A**). O dióxido de carbono é muito mais solúvel na água do que o oxigênio, de modo que o sangue transporta uma quantidade maior de dióxido de carbono dissolvido do que de oxigênio dissolvido. Mesmo assim, apenas cerca de 10% do dióxido de carbono que entra no sangue dissolvem-se no plasma e no citosol dos eritrócitos. Para transportar todo o CO_2 produzido nos tecidos para os pulmões, grande parte do CO_2 no sangue precisa ser transportada em outras formas.

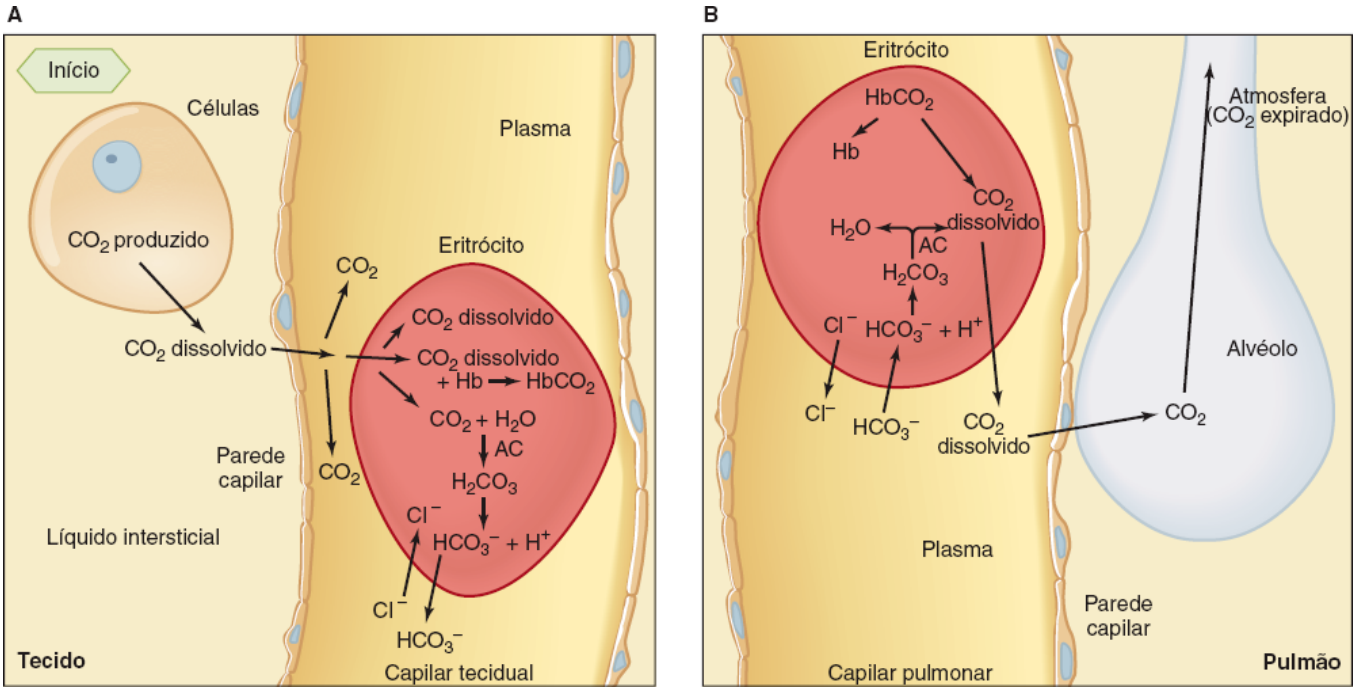


Figura 13.30 Resumo do movimento do CO_2. A expiração do CO_2 ocorre por fluxo de massa, enquanto todos os movimentos do CO_2 através das membranas ocorrem por difusão. Cerca de dois terços do CO_2 que entram no sangue a partir dos tecidos são finalmente convertidos em HCO_3^- nos eritrócitos, visto que a anidrase carbônica (AC) está localizada nessas células, porém a maior parte do HCO_3^- deixa, em seguida, os eritrócitos e entra no plasma em troca por Cl^- (o "desvio de cloreto"). Ver Figura 13.31 para o destino do H^+ produzido nos eritrócitos.

Outros 25 a 30% das moléculas de dióxido de carbono que entram no sangue reagem de modo reversível com os grupos amino da hemoglobina, formando a **carbamino-hemoglobina.** Para simplificar, essa reação com a hemoglobina é descrita da seguinte maneira:

$$CO_2 + Hb \rightleftharpoons HbCO_2 \qquad \textbf{(13.10)}$$

Essa reação é auxiliada pelo fato de que a desoxi-hemoglobina, formada à medida que o sangue flui pelos capilares teciduais, possui maior afinidade pelo dióxido de carbono do que a oxi-hemoglobina.

Sessenta a 65% restantes das moléculas de dióxido de carbono que entram no sangue a partir dos tecidos são convertidos em HCO_3^-:

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{\text{anidrase carbônica}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{ácido carbônico}}{H_2CO_3} \rightleftharpoons \underset{\text{bicarbonato}}{HCO_3^-} + H^+ \qquad \textbf{(13.11)}$$

A primeira reação na equação 13-11 é limitadora de velocidade e muito lenta, exceto se catalisada em ambas as direções pela enzima **anidrase carbônica.** Essa enzima está presente nos eritrócitos, mas não no plasma, de modo que essa reação ocorre principalmente nos eritrócitos. Em contrapartida, o ácido carbônico dissocia-se muito rapidamente em HCO_3^- e H^+, sem qualquer assistência enzimática. Uma vez o HCO_3^- formado, sua maior parte deixa os eritrócitos e entra no plasma por meio de um transportador que troca um HCO_3^- por um íon cloreto (constituindo o denominado "desvio de cloreto", que mantém a eletroneutralidade). O HCO_3^- que deixa os eritrócitos favorece o equilíbrio da reação apresentada na equação 13.11 para a direita.

As reações mostradas na equação 13.11 também explicam por que, conforme afirmado anteriormente, a concentração de H^+ no sangue dos capilares teciduais e no sangue venoso sistêmico é mais alta que a do sangue arterial e aumenta à medida que a atividade metabólica aumenta. O destino desse H^+ será discutido na próxima seção.

Como o dióxido de carbono segue esses vários destinos no sangue, é habitual somar as quantidades de dióxido de carbono dissolvido, o HCO_3^- e o dióxido de carbono na carbamino-hemoglobina para chegar ao **dióxido de carbono total do sangue**, que é medido como um componente dos exames de bioquímica de rotina do sangue.

Os eventos opostos são observados quando o sangue venoso sistêmico flui pelos capilares pulmonares (**Figura 13.30B**). Como a P_{CO_2} do sangue é mais alta do que a P_{CO_2} alveolar, ocorre uma difusão efetiva de CO_2 do sangue para dentro dos alvéolos. Essa perda de CO_2 do sangue diminui a P_{CO_2} arterial e impulsiona as reações das equações 13.10 e 13.11 para a esquerda. O HCO_3^- e o H^+ combinam-se para produzir H_2CO_3, que, em seguida, dissocia-se em CO_2 e H_2O. De modo semelhante, $HbCO_2$ gera Hb e CO_2 livre. Em condições normais, tão logo haja produção de CO_2 a partir do HCO_3^- e de H^+ a partir da $HbCO_2$, ele sofre difusão para dentro dos alvéolos. Dessa maneira, o CO_2 que foi liberado no sangue a partir dos tecidos é agora liberado dentro dos alvéolos, a partir dos quais é eliminado durante a expiração.

13.6 Transporte de íons hidrogênio entre os tecidos e os pulmões

À medida que o sangue flui pelos tecidos, uma fração da oxi-hemoglobina perde seu oxigênio, transformando-se em desoxi-hemoglobina, enquanto simultaneamente uma grande quantidade de dióxido de carbono entra no sangue e sofre as reações que produzem HCO_3^- e H^+. O que ocorre com esse H^+?

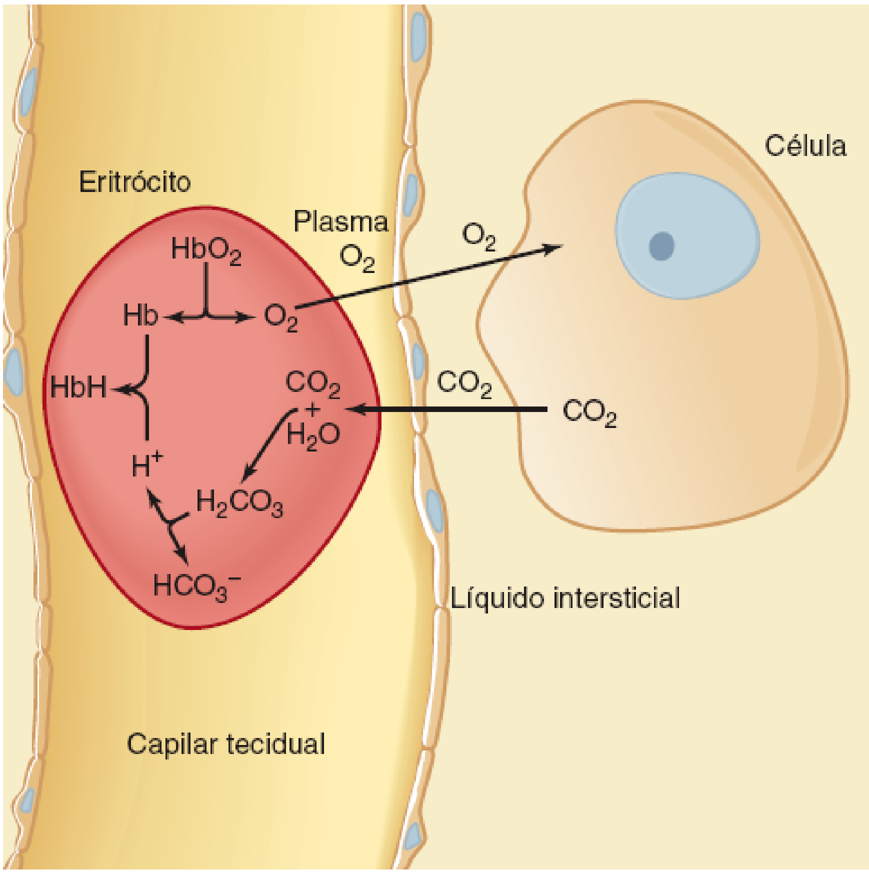


Figura 13.31 Ligação do H^+ pela hemoglobina à medida que o sangue flui pelos capilares teciduais. Essa reação é facilitada porque a desoxi-hemoglobina, que é formada quando o oxigênio se dissocia da hemoglobina, possui maior afinidade pelo H^+ do que a oxi-hemoglobina. Por esse motivo, a "Hb" e a "HbH" são ambas abreviaturas para a desoxi-hemoglobina. Para simplificar, a figura não mostra que a ligação do H^+ à HbO_2 aumenta a liberação de oxigênio.

Quadro 13.8	Efeitos de vários fatores sobre a hemoglobina.
A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é diminuída por	
• Aumento da concentração de H^+	
• Aumento da P_{CO_2}	
• Aumento da temperatura	
• Aumento da concentração de DPG	

A afinidade da hemoglobina pelo H^+ e pelo CO_2 é diminuída pelo aumento da P_{O_2}, ou seja, a desoxi-hemoglobina possui maior afinidade pelo H^+ e CO_2 do que a oxi-hemoglobina.

A desoxi-hemoglobina possui afinidade muito maior pelo H^+ do que a oxi-hemoglobina, de modo que ela se liga (tampona) à maior parte do H^+ (**Figura 13.31**). Quando a desoxi-hemoglobina se liga ao H^+, ela é abreviada como HbH.

$$HbO_2 + H^+ \rightleftharpoons HbH + O_2$$

Dessa maneira, apenas uma pequena quantidade do H^+ produzido no sangue permanece livre. Isso explica por que o sangue venoso (pH = 7,36) é apenas ligeiramente mais ácido do que o sangue arterial (pH = 7,40).

À medida que o sangue venoso passa pelos pulmões, essa reação é invertida. A desoxi-hemoglobina é convertida em oxi-hemoglobina e, nesse processo, libera o H^+ que ela capturou nos tecidos. O H^+ reage com o HCO_3^-, produzindo ácido carbônico, que, sob a influência da anidrase carbônica, dissocia-se para formar dióxido de carbono e água. O dióxido de carbono difunde-se nos alvéolos para ser expirado. Em condições normais, todo o H^+ produzido nos capilares teciduais a partir da reação do dióxido de carbono e água recombina-se com o HCO_3^- para formar dióxido de carbono e água nos capilares pulmonares. Por conseguinte, nenhum desse H^+ aparece no sangue *arterial*.

O que ocorre quando um indivíduo está hipoventilando ou apresenta uma doença pulmonar que impede a eliminação normal do dióxido de carbono? Não apenas iria ocorrer uma consequente elevação da P_{CO_2} arterial, como também a concentração de H^+ arterial aumentaria. O aumento da concentração arterial de H^+ graças à retenção de dióxido de carbono é denominado ***acidose respiratória***. Por outro lado, a hiperventilação diminuirá a P_{CO_2} arterial e a concentração de H^+, produzindo ***alcalose respiratória***.

Os fatores que influenciam a ligação do CO_2 e do O_2 pela hemoglobina estão resumidos no **Quadro 13.8**.

13.7 Controle da respiração

O controle da respiração em repouso, em altitudes e durante e após o exercício intrigou os fisiologistas durante séculos. Esse controle fornece um magnífico exemplo de vários princípios gerais de fisiologia, incluindo os princípios segundo os quais a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência e as funções fisiológicas são controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

Produção neural da respiração rítmica

O diafragma e os músculos intercostais são músculos esqueléticos e, portanto, não se contraem a não ser que sejam estimulados por neurônios motores. Por conseguinte, a respiração depende totalmente da excitação muscular respiratória cíclica do diafragma e dos músculos intercostais por seus neurônios motores. A destruição desses neurônios ou uma desconexão entre a sua origem no tronco encefálico e os músculos respiratórios resultam em paralisia dos músculos respiratórios e morte, a não ser que se possa instituir alguma forma de respiração artificial.

A inspiração é iniciada por uma salva de potenciais de ação nos neurônios motores espinais que inervam os músculos inspiratórios, como o diafragma. Em seguida, os potenciais de ação cessam, os músculos inspiratórios relaxam, e ocorre expiração à medida que os pulmões elásticos se retraem. Em situações como o exercício, quando a contração dos músculos expiratórios facilita a expiração, os neurônios que inervam esses músculos, que não estavam ativos durante a inspiração, começam a disparar durante a expiração.

Por meio de qual mecanismo os impulsos nos neurônios que inervam os músculos respiratórios aumentam e diminuem alternadamente? O controle dessa atividade neural reside principalmente nos neurônios do bulbo, a mesma área do encéfalo que contém os principais centros de controle cardiovascular. (Durante o restante deste capítulo, iremos nos referir à medula oblonga como bulbo.) Existem dois componentes anatômicos principais do **centro respiratório bulbar** (**Figura 13.32**). Os neurônios do **grupo respiratório dorsal (GRD)** disparam principalmente durante a inspiração e apresentam impulsos aferentes para os neurônios motores espinais que ativam os músculos respiratórios envolvidos na inspiração – o diafragma e os músculos intercostais inspiratórios. O principal músculo inspiratório em repouso é o diafragma, que é inervado pelos nervos frênicos. O **grupo respiratório ventral (GRV)** é o outro complexo principal de neurônios no centro respiratório bulbar. O **gerador do ritmo respiratório** localiza-se no **complexo pré-Bötzinger** de neurônios, na parte superior do GRV. Esse gerador de ritmo parece ser composto de células marca-passo e de uma complexa rede neural que, atuando em conjunto, estabelecem a frequência respiratória basal.

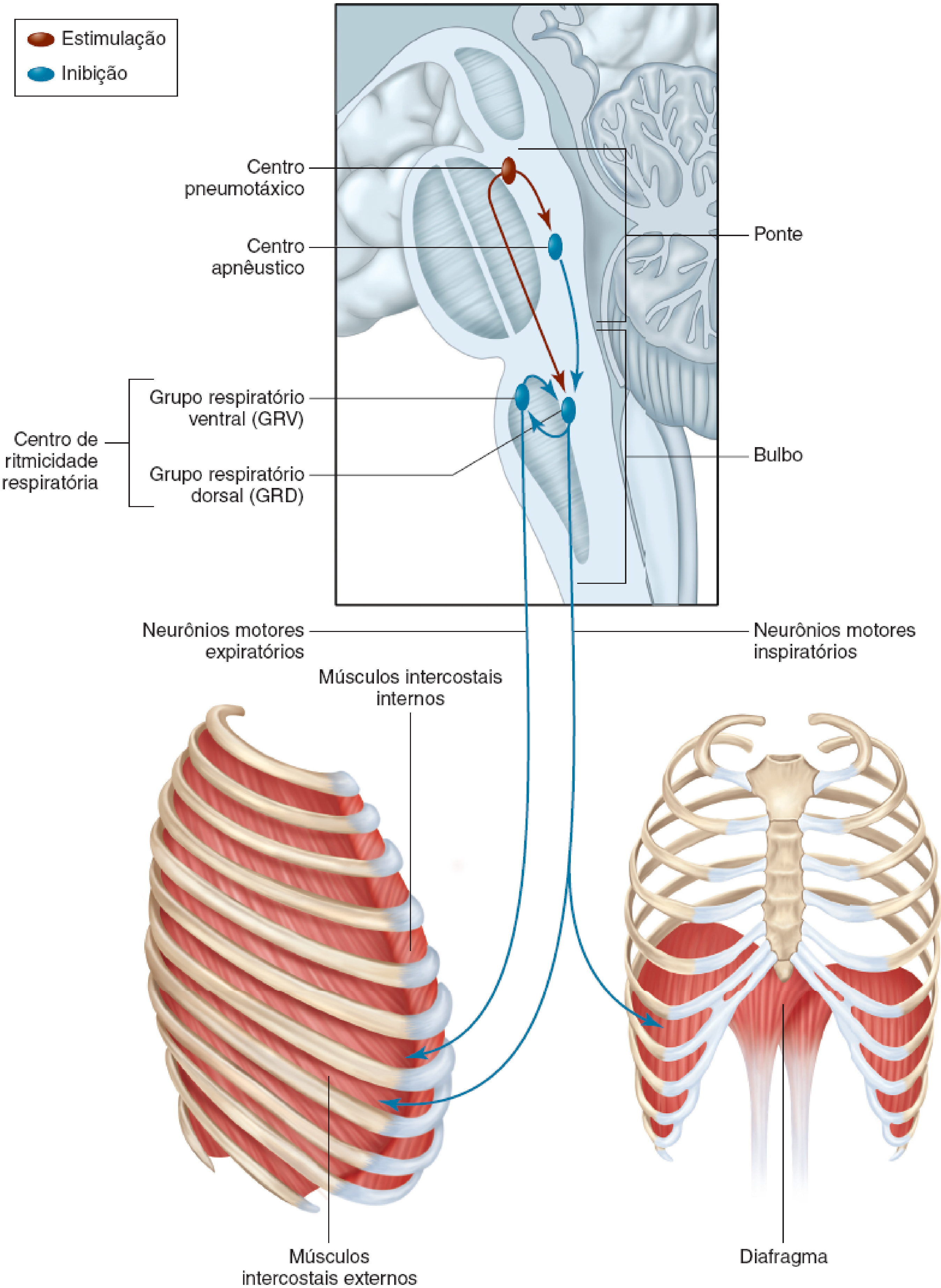


Figura 13.32 Representação simplificada dos centros do tronco encefálico que controlam a frequência respiratória e a profundidade da respiração. Os neurônios motores inspiratórios são impulsionados principalmente pelo GRD, enquanto os neurônios motores expiratórios (ativos principalmente durante a expiração forçada e o exercício vigoroso) são impulsionados principalmente pelo GRV. Observe que o GRD e o GRV inervam um ao outro, possibilitando a inspiração e expiração fásicas. Os centros na parte superior da ponte são principalmente responsáveis pelo controle respiratório de ajuste fino.

O GRV contém neurônios expiratórios que parecem ser mais importantes quando há necessidade de grandes aumentos na ventilação (p. ex., durante uma atividade física extenuante). Durante a expiração ativa, os neurônios motores ativados pelos impulsos expiratórios do GRV causam contração dos músculos expiratórios. Isso ajuda a mover rapidamente o ar para fora dos pulmões, em vez de depender apenas da expiração passiva que ocorre durante a respiração tranquila.

Durante a respiração tranquila, o gerador de ritmo respiratório ativa os neurônios inspiratórios no GRD, que despolarizam os neurônios motores espinais inspiratórios, causando contração dos músculos inspiratórios. Quando os neurônios motores inspiratórios cessam o seu disparo, os músculos inspiratórios relaxam, possibilitando a expiração passiva. Durante aumentos da respiração, os neurônios motores inspiratórios e expiratórios e os músculos não são ativados ao mesmo tempo, porém funcionam de modo alternado.

Os neurônios inspiratórios bulbares recebem uma rica aferência sináptica de neurônios em várias áreas da ponte, a parte do tronco encefálico localizada imediatamente acima do bulbo. Essas aferências modulam os impulsos eferentes dos neurônios inspiratórios bulbares e podem ajudar a interromper a inspiração ao inibi-los. É provável que uma área da parte inferior da ponte, denominada **centro apnêustico**, constitua a principal fonte desse impulso eferente, enquanto uma área da parte superior da ponte, denominada **centro pneumotáxico**, module a atividade do centro apnêustico (ver Figura 13.32). O centro pneumotáxico, também conhecido como **grupo respiratório pontino**, ajuda a suavizar a transição entre a inspiração e a expiração. Os nervos respiratórios no bulbo e na ponte também recebem impulsos aferentes sinápticos dos centros superiores do encéfalo, de modo que o padrão da respiração é controlado voluntariamente durante a fala, o mergulho e até mesmo com as emoções e a dor.

Outro sinal de corte para a inspiração provém dos **receptores de estiramento pulmonar**, que estão localizados na camada de músculo liso das vias respiratórias e são ativados por uma grande insuflação pulmonar. Os potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes dos receptores de estiramento seguem um trajeto até o encéfalo e inibem a atividade dos neurônios inspiratórios bulbares. Este é o denominado **reflexo de Hering-Breuer**. Isso possibilita a retroalimentação dos pulmões para terminar a inspiração ao inibir os nervos inspiratórios no GRD. Entretanto, esse reflexo é importante no estabelecimento do ritmo respiratório apenas em condições de volume corrente muito grande, como no exercício vigoroso. Os quimiorreceptores arteriais descritos em seguida também possuem aferência importante para os centros de controle respiratório, de modo que a frequência respiratória e a profundidade da respiração possam ser aumentadas quando os níveis de oxigênio arterial diminuem ou quando as concentrações arteriais de dióxido de carbono ou de H^+ aumentam.

Um aspecto final acerca dos neurônios inspiratórios bulbares é o fato de que eles são muito sensíveis à inibição por determinados fármacos, como os barbitúricos e a morfina. A morte por superdosagem desses fármacos é, com frequência, causada diretamente por cessação da respiração.

Controle da ventilação pela P_{O_2}, pela P_{CO_2} e pela concentração de H^+

A frequência respiratória e o volume corrente não são fixos, mas podem aumentar ou diminuir ao longo de uma ampla faixa. Para simplificar, descreveremos o controle da ventilação sem discutir se a frequência ou a profundidade fazem a maior contribuição para a alteração.

Existem muitos impulsos aferentes para os neurônios inspiratórios bulbares, porém os mais importantes para o controle automático da ventilação em repouso provêm de quimiorreceptores periféricos (arteriais) e centrais.

Os **quimiorreceptores periféricos**, que estão localizados na parte alta do pescoço, na bifurcação das artérias carótidas comuns, e no tórax, sobre o arco da aorta (**Figura 13.33**) são denominados **glomos carotídeos** e **glomos aórticos**, respectivamente. Em ambas as localizações, estão em estreita proximidade, porém distintos, dos barorreceptores arteriais e em íntimo contato com o sangue arterial. Os glomos carotídeos, em particular, estão localizados de maneira estratégica para monitorar o suprimento de oxigênio ao encéfalo. Os quimiorreceptores periféricos são compostos de células receptoras especializadas, estimuladas principalmente por uma redução da P_{O_2} arterial e por um aumento na concentração arterial de H^+ (**Quadro 13.9**). Essas células comunicam-se por sinapses com terminações neuronais a partir das quais fibras nervosas aferentes passam para o tronco encefálico. Lá, elas fornecem impulsos sinápticos excitatórios para os neurônios inspiratórios bulbares. O impulso aferente do glomo carotídeo é o quimiorreceptor periférico predominante envolvido no controle da respiração.

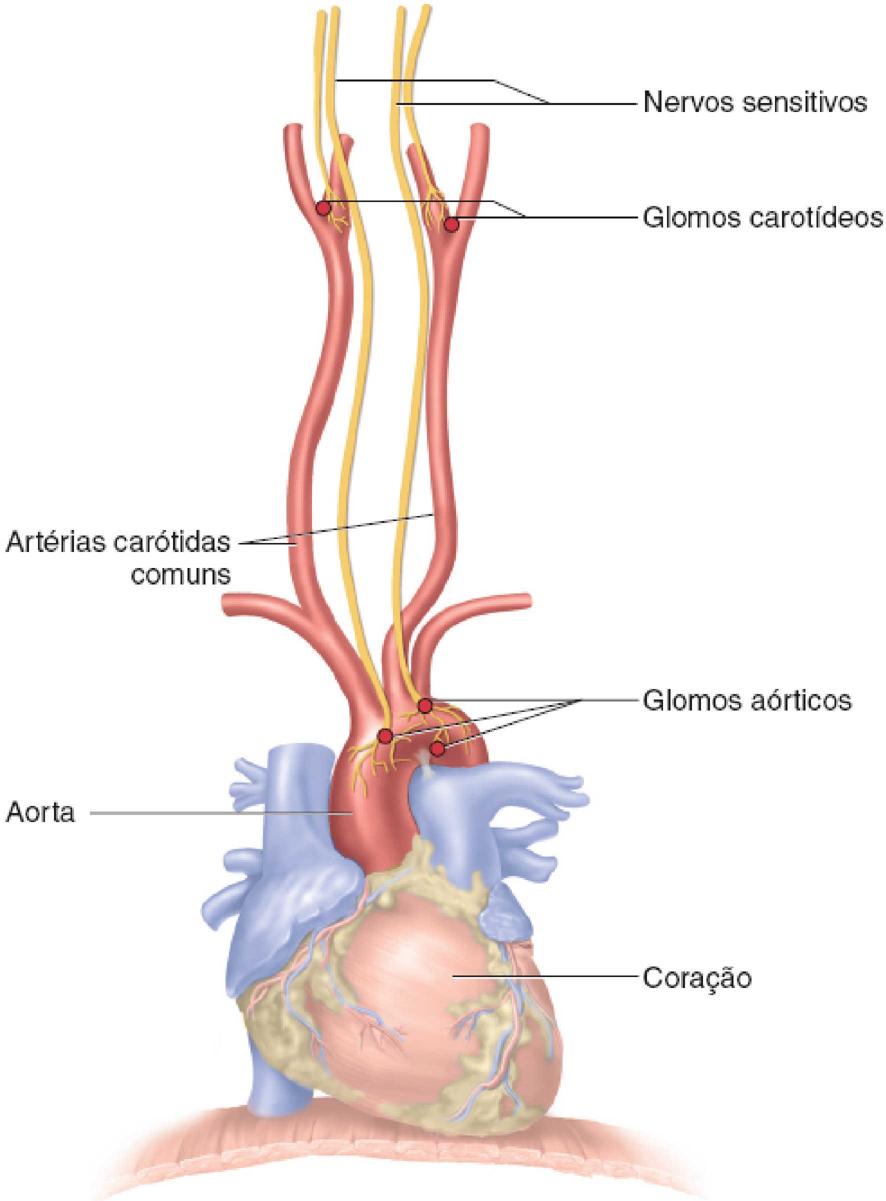


Figura 13.33 Localização dos glomos carotídeos e aórticos. Observe que cada glomo carotídeo está muito próximo de um seio carotídeo, principal barorreceptor arterial (ver Figura 12.56). As bifurcações das artérias carótidas comuns direita e esquerda contêm um seio carotídeo e um glomo carotídeo.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Há várias décadas, a retirada dos glomos carotídeos era tentada como tratamento para a asma. Acreditava-se que isso reduziria a dispneia e a hiper-reatividade das vias respiratórias. Qual seria o efeito da retirada bilateral dos glomos carotídeos sobre o indivíduo que fosse escalar uma montanha até o pico (uma altitude de 3.000 metros). (*Dica:* consultar o Quadro 13.10.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 13.9	Principais estímulos para os quimiorreceptores centrais e periféricos.
Quimiorreceptores periféricos – glomos carotídeos e glomos aórticos – respondem a alterações do sangue arterial. São estimulados por: • Redução significativa da P_{O_2} (hipoxia) • Aumento da concentração de H^+ (acidose metabólica) • Elevação da P_{CO_2} (acidose respiratória).	
Quimiorreceptores centrais – localizados no bulbo – respondem a alterações do *líquido extracelular cerebral*. São estimulados por uma elevação da P_{CO_2} por meio de alterações associadas na concentração de H^+ (ver equação 13.11).	

Os **quimiorreceptores centrais** estão localizados no bulbo e, à semelhança dos quimiorreceptores periféricos, fornecem impulsos sinápticos excitatórios para os neurônios inspiratórios bulbares. São estimulados por um aumento na concentração de

H^+ do líquido extracelular no encéfalo. Como veremos adiante, essas alterações resultam principalmente de mudanças na P_{CO_2} do sangue.

Controle pela P_{O_2}. A **Figura 13.34** ilustra um experimento em que indivíduos sadios respiram misturas gasosas com P_{O_2} baixa por vários minutos. O experimento é realizado mantendo-se a P_{CO_2} arterial constante, de modo que possam ser estudados puramente os efeitos da mudança da P_{O_2} apenas. Observa-se um pequeno aumento na ventilação até que a concentração de oxigênio do ar inspirado seja reduzida o suficiente para diminuir a P_{O_2} arterial para 60 mmHg. Além desse ponto, qualquer redução adicional da P_{O_2} arterial provoca um acentuado aumento reflexo da ventilação.

Esse reflexo é mediado pelos quimiorreceptores periféricos (**Figura 13.35**). A P_{O_2} arterial baixa aumenta a frequência de disparo dos receptores, resultando em aumento no número de potenciais de ação que percorrem as fibras nervosas aferentes e estimulam os neurônios inspiratórios bulbares. O consequente aumento da ventilação fornece mais oxigênio aos alvéolos e minimiza a diminuição da P_{O_2} alveolar e arterial produzida pela mistura gasosa com P_{O_2} baixa.

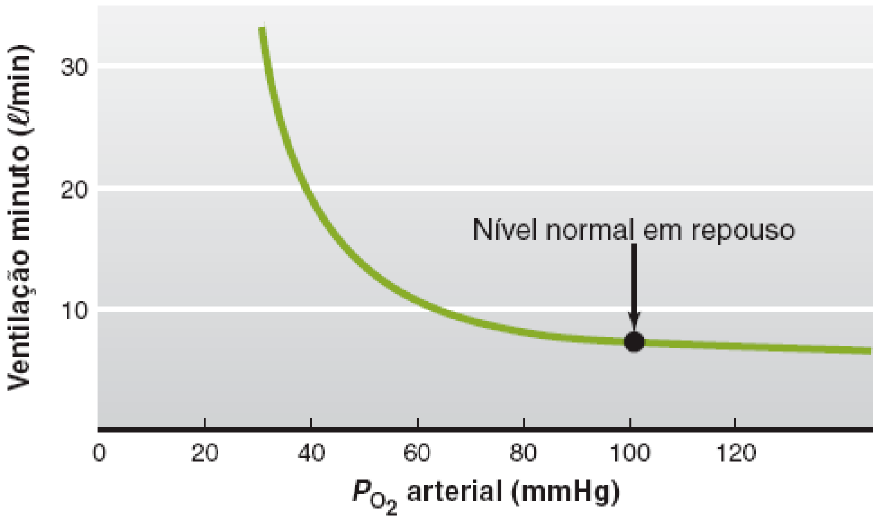


Figura 13.34 O efeito da respiração de diferentes misturas de oxigênio sobre a ventilação. A P_{CO_2} arterial foi mantida em 40 mmHg durante todo o experimento.

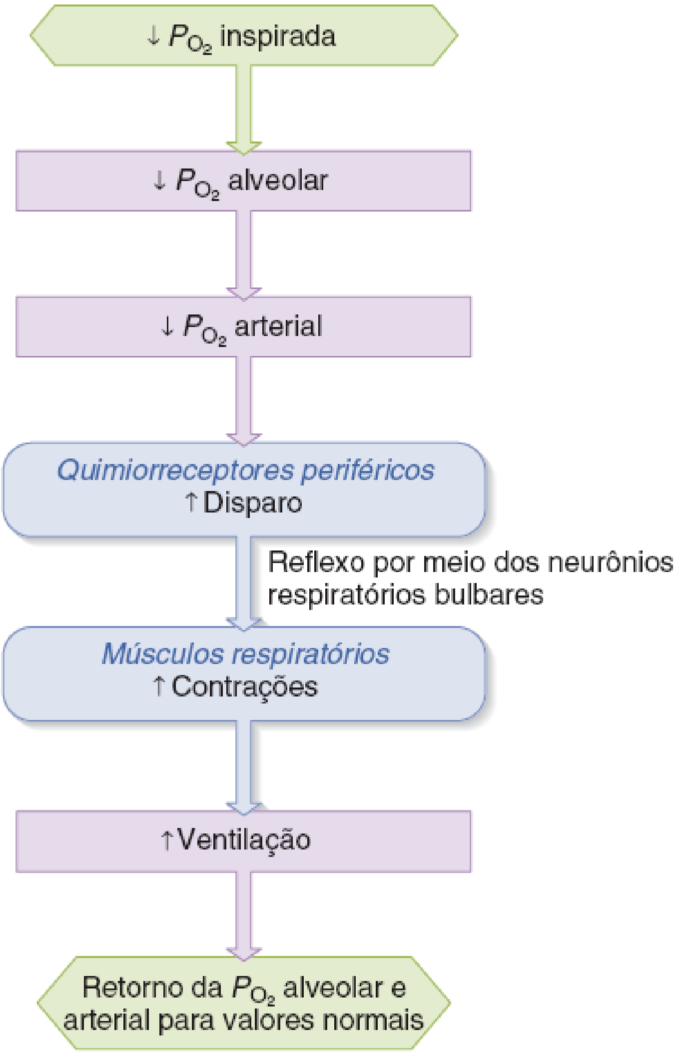


Figura 13.35 Sequência de eventos pelos quais uma P_{O_2} arterial baixa provoca hiperventilação, o que mantém a P_{O_2} alveolar (e, portanto, arterial) em um valor mais alto do que deveria ocorrer se a ventilação tivesse permanecido inalterada.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1 segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Pode parecer surpreendente que sejamos insensíveis a reduções menores da P_{O_2} arterial, porém examine mais uma vez a curva de dissociação oxigênio–hemoglobina (ver Figura 13.26). O transporte de oxigênio total pelo sangue não está, na realidade, acentuadamente diminuído até que haja uma redução da P_{O_2} arterial abaixo de cerca de 60 mmHg. Por conseguinte, o aumento da ventilação não resultaria da adição de uma quantidade muito maior de oxigênio ao sangue até que seja alcançado aquele ponto.

Para reiterar, os quimiorreceptores periféricos respondem a reduções da P_{O_2} arterial, como ocorre na doença pulmonar ou na exposição a grandes altitudes. Todavia, os quimiorreceptores periféricos *não* são estimulados em situações nas quais ocorrem reduções modestas no *conteúdo* de oxigênio do sangue, porém sem qualquer alteração da P_{O_2} arterial. Conforme afirmado anteriormente, a anemia consiste em uma diminuição da quantidade de hemoglobina presente no sangue, sem redução da P_{O_2} arterial, visto que a concentração de oxigênio dissolvido no sangue arterial está normal, ou seja, a P_{O_2} do sangue arterial é determinada principalmente pela capacidade de difusão do oxigênio dos pulmões, enquanto a quantidade total de oxigênio no sangue também depende da quantidade de hemoglobina presente que transporta o oxigênio. Por conseguinte, a anemia leve a moderada, em que a P_{O_2} arterial está habitualmente normal, não ativa os quimiorreceptores periféricos, tampouco estimula um aumento da ventilação.

Essa mesma análise é verdadeira quando o conteúdo de oxigênio é moderadamente reduzido pela presença de dióxido de carbono que, conforme descrito anteriormente, diminui a quantidade de oxigênio que se combina com a hemoglobina por meio de competição com esses locais. Como o monóxido de carbono não afeta a quantidade de oxigênio que pode se dissolver no sangue, tampouco altera a capacidade de difusão de oxigênio dos pulmões, a P_{O_2} arterial não é alterada, não ocorrendo aumento nos impulsos dos quimiorreceptores periféricos ou na ventilação.

Controle pela P_{CO_2}. A **Figura 13.36** ilustra um experimento em que indivíduos respiram ar ao qual foram adicionadas quantidades variáveis de dióxido de carbono. A presença de dióxido de carbono no ar inspirado provoca uma elevação da P_{CO_2} alveolar, e, por conseguinte, o gradiente de difusão para o CO_2 é revertido para a situação normal. Isso resulta em captação efetiva de CO_2 do ar alveolar e, portanto, em elevação da P_{CO_2} arterial. Observe que até mesmo um aumento muito pequeno da P_{CO_2} arterial provoca um acentuado aumento reflexo na ventilação. Experimentos como esse documentaram que os mecanismos reflexos que controlam a ventilação impedem pequenos aumentos da P_{CO_2} arterial em grau muito maior do que diminuições equivalentes da P_{O_2} arterial.

Naturalmente, não respiramos habitualmente em bolsas de gás contendo dióxido de carbono. Algumas doenças pulmonares, como o enfisema, podem causar retenção de dióxido de carbono no corpo, resultando em aumento da P_{CO_2} arterial, que estimula a ventilação. Isso promove a eliminação do dióxido de carbono. Por outro lado, se a P_{CO_2} arterial diminuir abaixo dos níveis normais por algum motivo, isso remove parte do estímulo para a ventilação, diminui a ventilação e possibilita o acúmulo de dióxido de carbono produzido metabolicamente, de modo que a P_{CO_2} retorna aos valores normais. Dessa maneira, a P_{CO_2} é estabilizada próximo ao valor normal de 40 mmHg.

A capacidade de alterações da P_{CO_2} arterial para controlar a ventilação de modo reflexo se deve, em grande parte, a alterações associadas na concentração de H^+ (ver equação 13.11). Conforme resumido na **Figura 13.37**, os quimiorreceptores, tanto periféricos quanto centrais, iniciam as vias que medeiam esses reflexos. Os quimiorreceptores periféricos são estimulados pela concentração aumentada de H^+ arterial em consequência da elevação da P_{CO_2}. Ao mesmo tempo, como o dióxido de carbono sofre rápida difusão através das membranas que separam o sangue capilar do líquido intersticial cerebral, o aumento da P_{CO_2} arterial causa uma rápida elevação da P_{CO_2} do líquido extracelular cerebral. Esse aumento da P_{CO_2} eleva a concentração de H^+ do líquido extracelular cerebral, o que estimula os quimiorreceptores centrais. Os impulsos provenientes dos quimiorreceptores, tanto periféricos quanto centrais, estimulam os neurônios inspiratórios bulbares a aumentar a ventilação. O resultado final consiste em retorno da P_{CO_2} e da concentração de H^+ do líquido extracelular cerebral para seus valores normais. Dos dois conjuntos de receptores envolvidos nessa resposta reflexa à P_{CO_2} elevada, os quimiorreceptores centrais são os mais importantes, sendo responsáveis por cerca de 70% do aumento da ventilação.

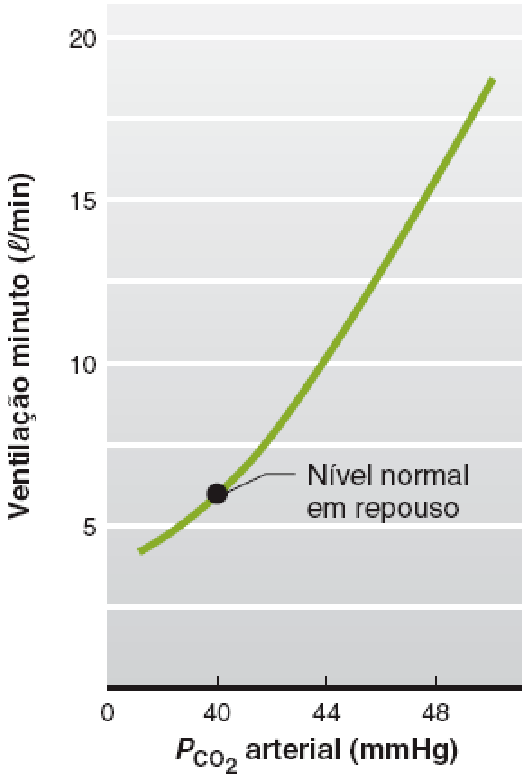


Figura 13.36 Efeitos do aumento da P_{CO_2} arterial sobre a respiração por meio da adição de CO_2 ao ar inspirado.

Além disso, convém assinalar que os efeitos do aumento da P_{CO_2} e da diminuição da P_{O_2} não apenas existem como impulsos independentes para o bulbo, mas também potencializam os efeitos um do outro. A resposta ventilatória aguda a uma combinação de P_{O_2} baixa e P_{CO_2} elevada é consideravelmente maior do que a soma das respostas individuais.

Ao longo de toda essa seção, descrevemos os efeitos estimulantes do dióxido de carbono sobre a ventilação por meio de impulsos reflexos para o bulbo; entretanto, níveis muito elevados de dióxido de carbono *inibem*, na realidade, a ventilação e podem ser letais. Isso se deve ao fato de que essas concentrações de dióxido de carbono atuam diretamente sobre o bulbo, inibindo os neurônios respiratórios por um efeito semelhante ao da anestesia. Outros sintomas causados por uma P_{CO_2} do sangue muito elevada incluem cefaleias intensas, inquietação e embotamento ou perda da consciência.

Controle por mudanças na concentração arterial de H^+ que não são devidas a alterações no dióxido de carbono. Constatamos que a retenção e a eliminação excessiva de dióxido de carbono provocam acidose respiratória e alcalose respiratória, respectivamente. Entretanto, existem muitas situações normais e patológicas em que uma mudança na concentração arterial de H^+ é devida a alguma outra causa além de uma alteração primária da P_{CO_2}. Essa condição é denominada ***acidose metabólica*** quando a concentração de H^+ está elevada e ***alcalose metabólica*** quando diminuída. Nesses casos, os quimiorreceptores periféricos fornecem os principais impulsos aferentes ao encéfalo para alterar a ventilação.

Por exemplo, a adição de ácido láctico ao sangue, como a que ocorre no exercício extenuante, provoca hiperventilação quase inteiramente pela estimulação dos quimiorreceptores periféricos (**Figuras 13.38** e **13.39**). Os quimiorreceptores centrais são apenas minimamente estimulados nesse caso, visto que a concentração de H^+ no encéfalo só está aumentada em pequeno grau, ao menos no início, pelo H^+ produzido a partir do ácido láctico. Isso se deve ao fato de que o H^+ penetra muito lentamente na barreira hematencefálica. Por outro lado, conforme descrito anteriormente, o dióxido de carbono penetra facilmente na barreira hematencefálica e altera a concentração cerebral de H^+.

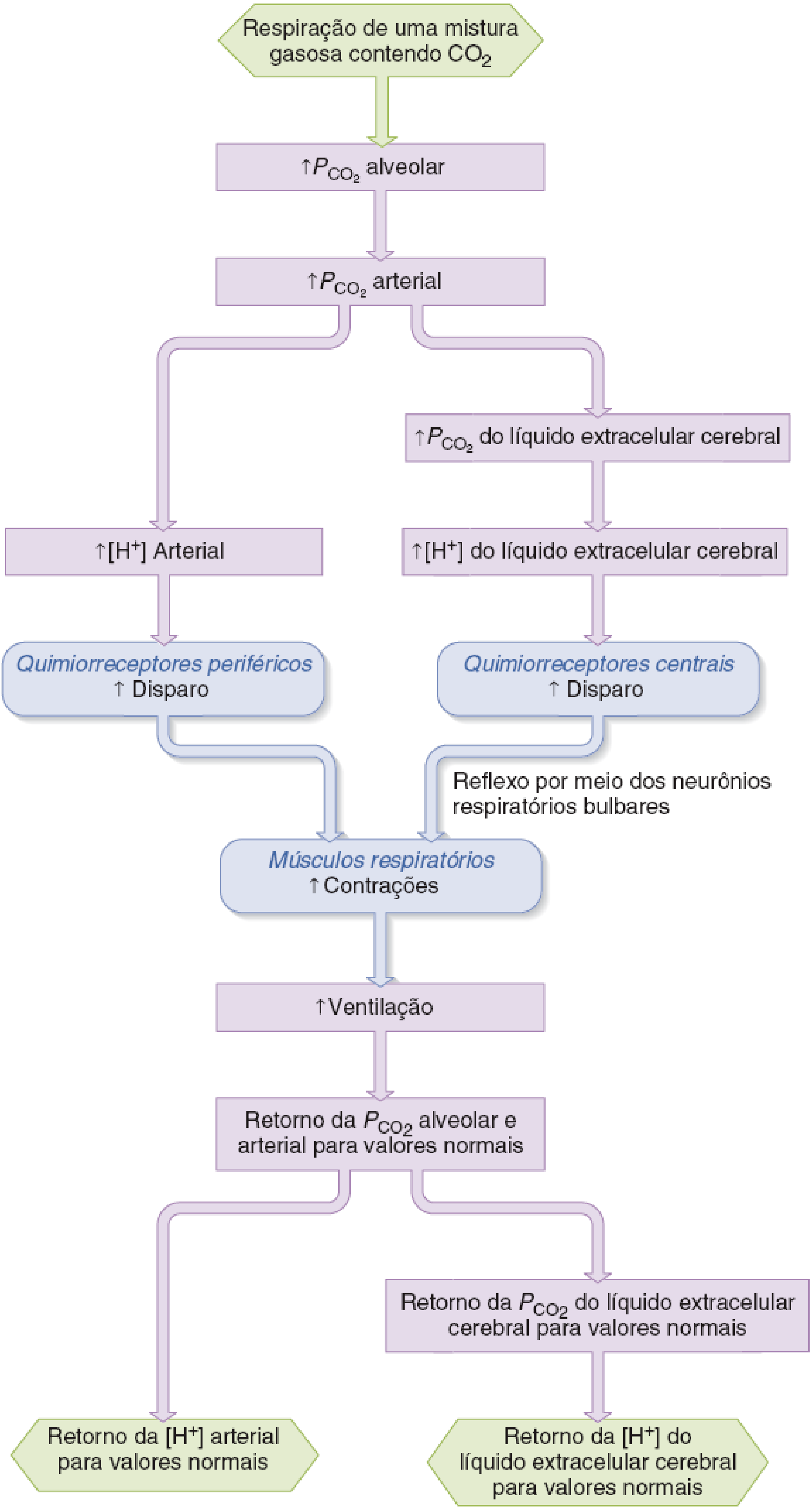


Figura 13.37 Vias pelas quais o aumento da P_{CO_2} arterial estimula a ventilação. Observe que os quimiorreceptores periféricos são estimulados por um *aumento* na concentração de H^+, enquanto são também estimulados por uma *diminuição* da P_{O_2} (ver Figura 13.35).

A recíproca da situação anterior também é verdadeira: quando a concentração arterial de H^+ é reduzida por quaisquer meios além de uma redução da P_{CO_2} (p. ex., em consequência da perda de H^+ pelo estômago durante o vômito), a ventilação é deprimida de modo reflexo, em virtude de uma diminuição dos impulsos eferentes dos quimiorreceptores periféricos.

O valor adaptativo desses reflexos na regulação da concentração arterial de H^+ é mostrado na Figura 13.39. O aumento da ventilação induzido por uma acidose metabólica diminui a P_{CO_2} arterial, o que provoca uma diminuição da concentração arterial de H^+ de volta a seus valores normais. De modo semelhante, a hipoventilação induzida por uma alcalose metabólica resulta em aumento da P_{CO_2} arterial e, consequentemente, em restauração da concentração de H^+ para valores normais.

Observe que, quando uma alteração na concentração arterial de H^+ por causa de algum ácido não relacionado com o dióxido de carbono influencia a ventilação por meio dos quimiorreceptores periféricos, a P_{CO_2} é deslocada de seu valor normal. Trata-se de um reflexo que regula a concentração arterial de H^+ à custa de alterações da P_{CO_2} arterial. A manutenção do H^+ arterial normal é necessária, visto que quase todas as enzimas do corpo funcionam melhor em pH fisiológico.

A **Figura 13.40** fornece um resumo do controle da ventilação pela P_{O_2}, pela P_{CO_2} e pela concentração de H^+.

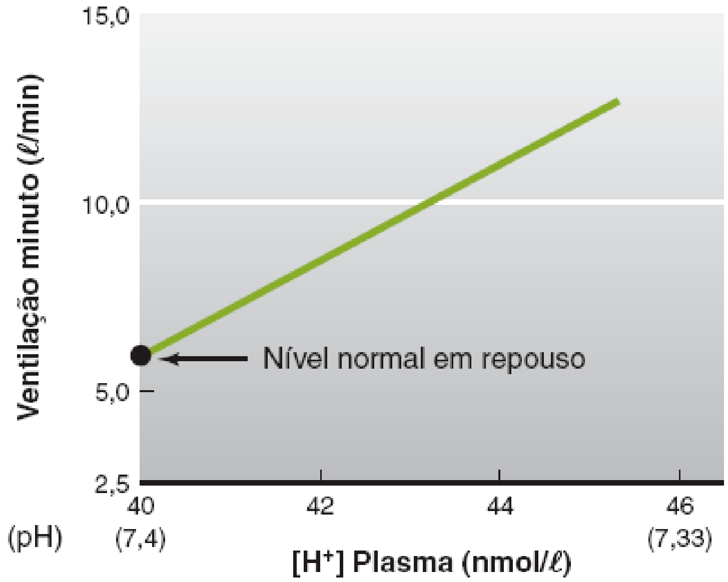


Figura 13.38 Alterações da ventilação em resposta a uma elevação da concentração plasmática de H^+ produzida pela administração de ácido láctico. Fonte: Adaptada de Lamberstein, C.J., in P. Bard (ed.), "*Medical Physiological Psychology*," 11th ed., Mosby, St. Louis, 1961.

Controle da ventilação durante o exercício

Durante o exercício, a ventilação alveolar pode aumentar em até 20 vezes. Com base em nossas três variáveis – P_{O_2}, P_{CO_2} e concentração de H^+ –, pode parecer fácil explicar o mecanismo que induz esse aumento da ventilação. Esse não é o caso, e os principais estímulos para a ventilação durante o exercício, pelo menos o exercício de intensidade moderada, permanecem incertos.

P_{CO2} aumentada como estímulo? Aparentemente, seria lógico que, à medida que os músculos em exercício produzem mais dióxido de carbono, houvesse um aumento da P_{CO_2} do sangue. Entretanto, isso é apenas verdadeiro para o sangue *venoso* sistêmico, não para o *arterial* sistêmico. Por que a P_{CO_2} arterial não aumenta durante o exercício? Lembre-se de dois fatos que foram discutidos na seção sobre as pressões dos gases alveolares: (1) a P_{CO_2} arterial é determinada pela P_{CO_2} alveolar e (2) a P_{CO_2} alveolar é determinada pela razão entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação alveolar. Durante o exercício moderado, a ventilação alveolar aumenta em proporção exata com o aumento na produção de dióxido de carbono, de modo que não há nenhuma mudança da P_{CO_2} alveolar e, portanto, da P_{CO_2} arterial. Com efeito, no exercício muito vigoroso, a ventilação alveolar aumenta relativamente mais do que a produção de dióxido de carbono. Em outras palavras, durante o exercício extenuante, o indivíduo pode hiperventilar; por conseguinte, a P_{CO_2} alveolar e a P_{CO_2} arterial sistêmica podem, na verdade, diminuir (**Figura 13.41**).

Diminuição da P_{O_2} como estímulo? A história é semelhante para o oxigênio. Embora a P_{O_2} *venosa* sistêmica diminua durante o exercício, graças a um aumento do consumo de oxigênio nos tecidos, a P_{O_2} alveolar e, portanto, a P_{O_2} *arterial* sistêmica habitualmente permanecem inalteradas (ver Figura 13.41). Isso se deve a um aumento do consumo de oxigênio celular e da ventilação alveolar em proporção exata entre ambos, pelo menos durante o exercício moderado.

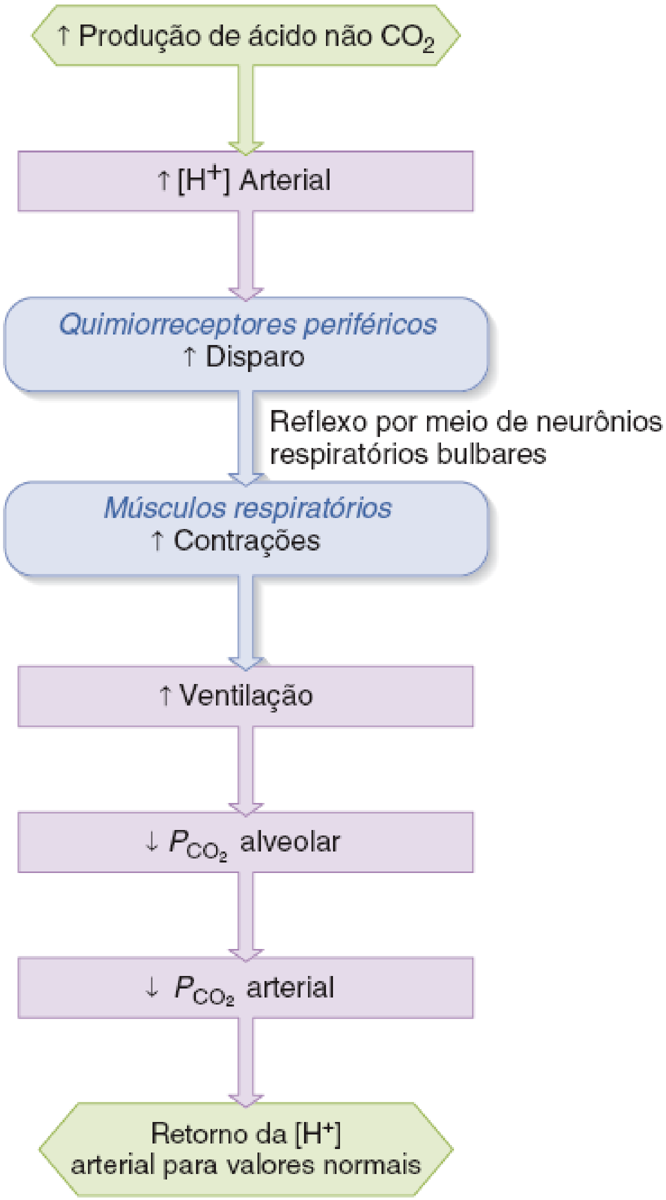


Figura 13.39 A hiperventilação induzida de modo reflexo minimiza a alteração na concentração arterial de H^+ quando o corpo produz ácidos em excesso. Observe que, nessas condições, a P_{CO_2} arterial é reduzida de modo reflexo abaixo de seu valor normal.

Esta é uma boa ocasião para lembrar um importante aspecto discutido no Capítulo 12. Nos indivíduos sadios, a ventilação não constitui um fator limitante no exercício vigoroso – mas sim o débito cardíaco. Como acabamos de ver, a ventilação pode aumentar o suficiente para manter a P_{O_2} arterial.

Aumento da concentração de H^+ como estímulo? Como a P_{CO_2} arterial não se modifica durante o exercício moderado e diminui durante o exercício extenuante, não ocorre acúmulo de H^+ em excesso em consequência do acúmulo de dióxido de carbono. Entretanto, durante o exercício extenuante, *ocorre* um aumento na concentração arterial de H^+ (ver Figura 13.41), graças à produção e à liberação de ácido láctico no sangue. Essa alteração na concentração de H^+ é responsável, em parte, pela estimulação da hiperventilação que acompanha o exercício vigoroso.

Outros fatores. Vários outros fatores estão envolvidos na estimulação da ventilação durante o exercício. Esses fatores incluem: (1) impulsos reflexos dos mecanorreceptores nas articulações e nos músculos; (2) elevação da temperatura corporal; (3) impulsos aferentes para os neurônios respiratórios por meio de ramos de axônios que descem do encéfalo até neurônios motores que suprem os músculos em exercício (comando central); (4) aumento da concentração plasmática de epinefrina; (5) aumento da concentração plasmática de K^+, em virtude do movimento de K^+ para fora dos músculos em exercício; e (6) resposta condicionada (aprendida) mediada por impulsos neurais para os centros respiratórios. Os fatores (1) e (3) têm mais probabilidade de serem significativos (**Figura 13.42**). Observa-se um aumento abrupto – em questão de segundos – da ventilação no início do exercício e uma diminuição igualmente abrupta no final; essas alterações ocorrem rápido demais para serem explicadas por uma alteração dos constituintes químicos do sangue ou por uma mudança da temperatura corporal.

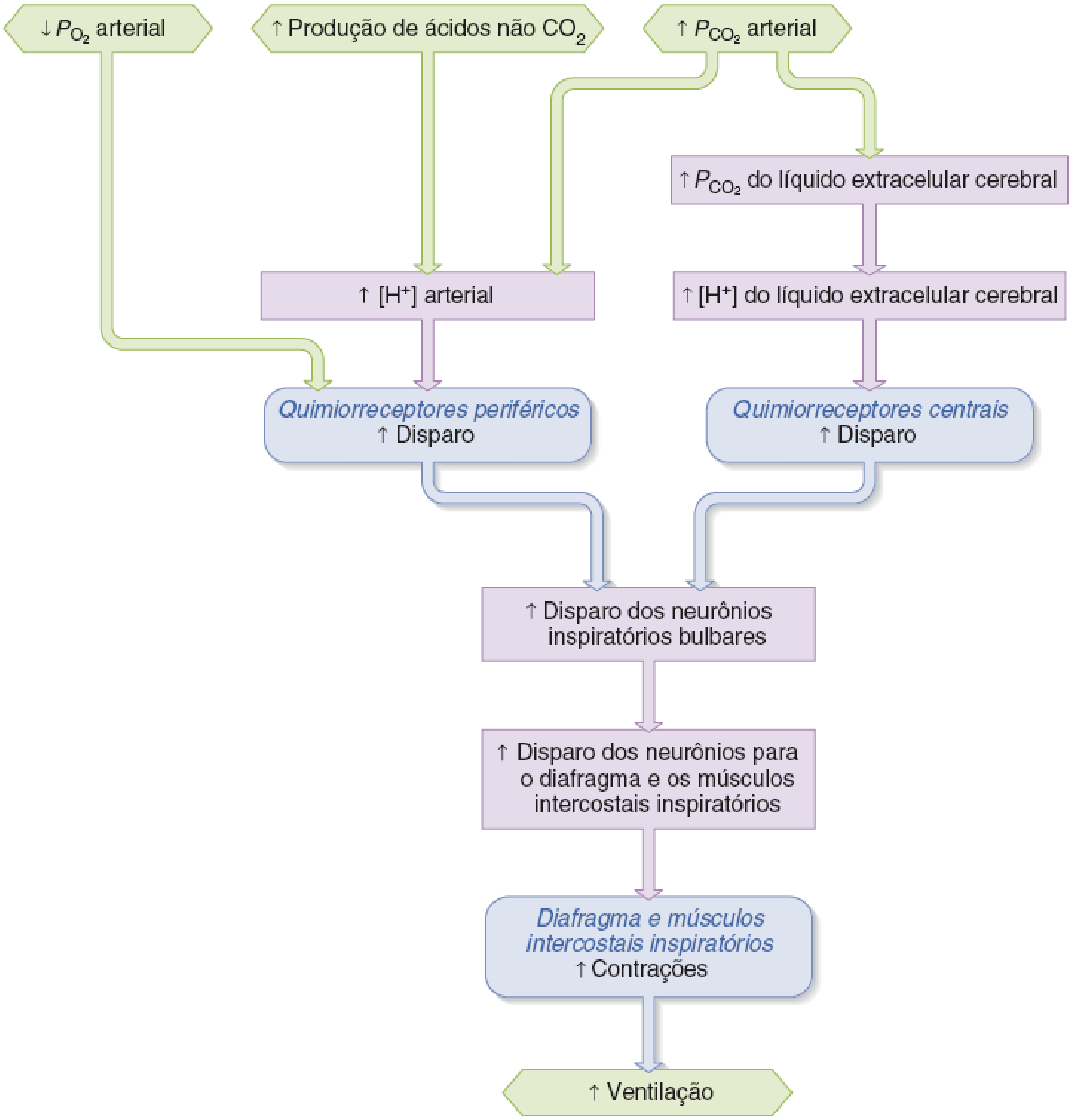


Figura 13.40 Resumo dos principais impulsos químicos aferentes que estimulam a ventilação. Esta é uma combinação das Figuras 13.35, 13.37 e 13.39. Quando a P_{O_2} arterial aumenta ou quando a P_{CO_2} ou a concentração de H^+ diminui, ocorre diminuição reflexa da ventilação.

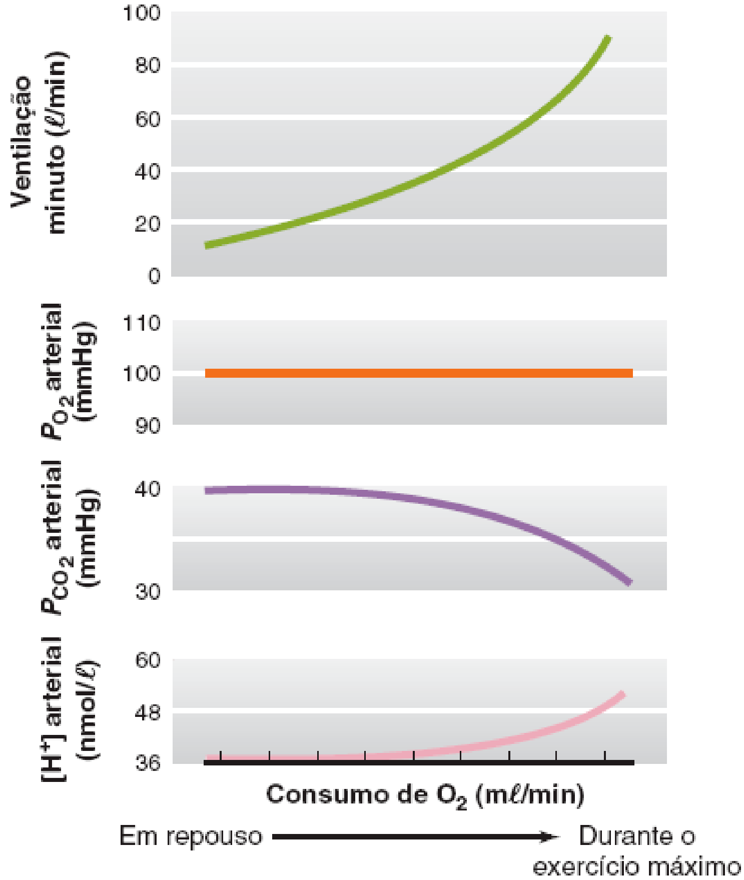


Figura 13.41 Efeito do exercício sobre a ventilação, as pressões dos gases arteriais e a concentração de H^+. Todas essas variáveis permanecem constantes durante o exercício moderado; qualquer alteração só ocorre durante o exercício vigoroso, quando o indivíduo está, na realidade, hiperventilando (diminuição da P_{CO_2}). Fonte: Adaptada de Comroe, J.H., "*Physiology of Respiration*," Year Book, Chicago, 1965.

A **Figura 13.43** fornece um resumo dos vários fatores que influenciam a ventilação durante o exercício. As oscilações na P_{O_2}, P_{CO_2} ou concentração arterial de H^+ – apesar dos níveis *médios* inalterados dessas variáveis – podem proporcionar impulsos adicionais para os centros respiratórios.

Outras respostas ventilatórias

Reflexos protetores. O sistema respiratório é protegido contra materiais irritantes por um grupo de respostas. As mais familiares são os reflexos da tosse e do espirro, que se originam em receptores sensoriais localizados entre as células epiteliais das vias respiratórias. Os receptores para o reflexo do espirro estão localizados no nariz ou na faringe, enquanto os da tosse encontram-se na laringe, na traqueia e nos brônquios. Quando os receptores que iniciam a tosse são estimulados, os neurônios respiratórios bulbares causam de modo reflexo uma inspiração profunda e uma expiração violenta. Dessa maneira, as partículas e as secreções são removidas das vias respiratórias menores para as maiores, e a aspiração de materiais para dentro dos pulmões também é impedida.

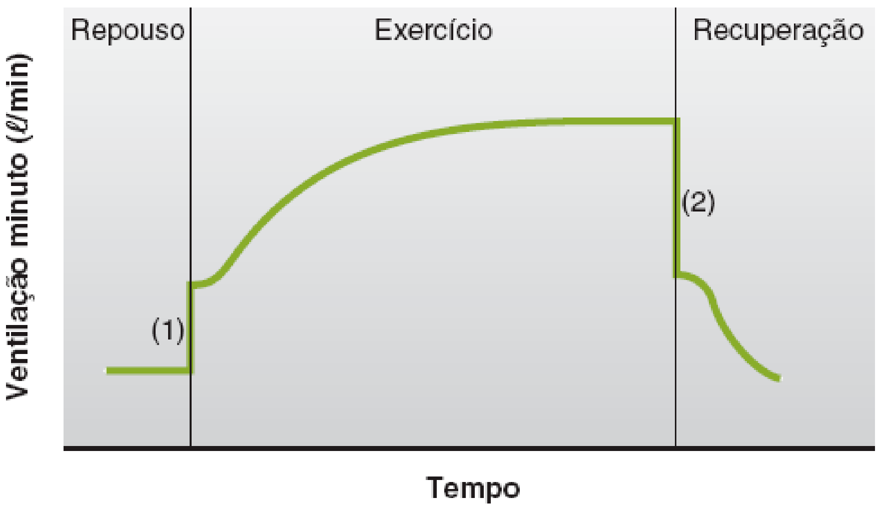


Figura 13.42 Mudanças da ventilação durante o exercício. Observe (1) o aumento abrupto que ocorre no início do exercício e (2) a diminuição igualmente abrupta, porém maior, no final do exercício.

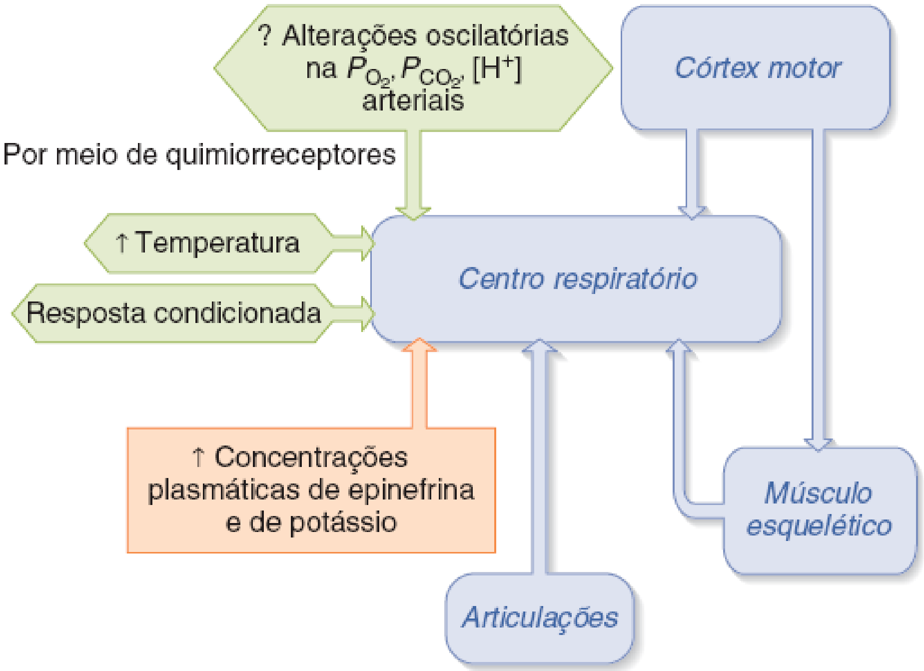


Figura 13.43 Resumo dos fatores que estimulam a ventilação durante o exercício. *Nota:* "?" indica um impulso aferente teórico.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Foi sugerida a existência de quimiorreceptores na artéria pulmonar. Formule uma hipótese sobre uma possível função para os quimiorreceptores periféricos localizados na P_{O_2} e na P_{CO_2} do sangue na artéria pulmonar e que percebam essas pressões.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O álcool inibe o reflexo da tosse, o que pode explicar, em parte, a suscetibilidade dos etilistas a sufocação e pneumonia.

Outro exemplo de reflexo é a interrupção imediata da respiração que frequentemente é desencadeada quando são inalados agentes nocivos. O tabagismo crônico pode causar perda desse reflexo.

Controle voluntário da respiração. Embora tenhamos discutido de modo detalhado a natureza involuntária da maioria dos reflexos respiratórios, o controle voluntário dos movimentos respiratórios é importante. O controle voluntário é realizado por vias descendentes do córtex cerebral para os neurônios motores dos músculos respiratórios. Esse controle voluntário da respiração não pode ser mantido quando os estímulos involuntários, como o aumento da concentração de P_{CO_2} ou de H^+, tornam-se intensos. Um exemplo é a incapacidade de prender a respiração por muito tempo.

O oposto da suspensão da respiração – a hiperventilação deliberada – reduz a P_{CO_2} alveolar e arterial e aumenta a P_{O_2}. Infelizmente, os nadadores algumas vezes hiperventilam voluntariamente antes de nado submerso, de modo a conseguir prender a respiração por mais tempo. Utilizamos a expressão "infelizmente" porque a P_{CO_2} baixa ainda pode permitir a suspensão da respiração em um momento em que o esforço está diminuindo a P_{O_2} arterial para níveis que podem causar inconsciência e levar ao afogamento.

Além das formas óbvias de controle voluntário, a respiração também precisa ser controlada durante ações complexas, como falar, cantar e deglutir.

Reflexos dos receptores J. Nos pulmões, nas paredes capilares ou no interstício, existe um grupo de receptores sensoriais denominados **receptores J.** Em condições normais, estão inativos, porém são estimulados por elevação da pressão intersticial pulmonar causada pelo acúmulo de líquido no interstício. Esse aumento ocorre durante a congestão vascular causada pela oclusão de um vaso pulmonar (denominada ***embolia pulmonar***) ou por insuficiência cardíaca ventricular esquerda (Capítulo 12), bem como pelo exercício extenuante em indivíduos sadios. Os principais efeitos do reflexo consistem em respiração rápida (taquipneia) e tosse seca. Além disso, os impulsos neurais dos receptores J dão origem a sensações de pressão no tórax e ***dispneia*** – a sensação de que a respiração é laboriosa ou difícil.

13.8 Hipoxia

A ***hipoxia*** é definida como uma deficiência de oxigênio em nível tecidual. Existem muitas causas potenciais de hipoxia, porém elas podem ser classificadas em quatro categorias gerais: (1) ***hipoxia hipóxica*** (também denominada ***hipoxemia***), em que a P_{O_2} arterial está reduzida; (2) ***hipoxia anêmica*** ou ***hipoxia por monóxido de carbono***, em que a P_{O_2} arterial está normal, porém o conteúdo de oxigênio total do sangue está reduzido, em consequência de um número inadequado de eritrócitos, hemoglobina deficiente ou anormal ou competição do monóxido de carbono pela molécula de hemoglobina; (3) ***hipoxia isquêmica*** (também denominada hipoxia por hipoperfusão), em que o fluxo sanguíneo para os tecidos está excessivamente pequeno; e (4) ***hipoxia histotóxica***, em que a quantidade de oxigênio que alcança os tecidos é normal, porém a célula é incapaz de utilizá-lo graças à presença de um agente tóxico – cianeto, por exemplo – que interferiu no processo metabólico da célula.

A hipoxia hipóxica é uma causa comum de hipoxia. As principais causas de hipoxia hipóxica estão listadas no **Quadro 13.10**. A exposição à P_{O_2} reduzida das grandes altitudes também provoca hipoxia hipóxica, porém isso naturalmente não é uma doença. Os resumos sucintos apresentados no Quadro 13.10 fornecem uma revisão de muitos dos aspectos fundamentais da fisiologia e da fisiopatologia da respiração descritas neste capítulo.

Esse quadro também ressalta que algumas das doenças que provocam hipoxia também produzem retenção de dióxido de carbono e elevação da P_{CO_2} arterial (***hipercapnia***). Nesses casos, o tratamento apenas do déficit de oxigênio pela administração de oxigênio pode ser inadequado, visto que isso não corrige a hipercapnia. Na verdade, essa terapia pode ser perigosa. Nesses pacientes, o principal impulso respiratório é a hipoxia, visto que, por muitos motivos, a resposta ventilatória reflexa a um aumento da P_{CO_2} pode estar perdida em situações crônicas. A administração de oxigênio puro pode fazer com que esses pacientes parem de respirar; em consequência, esses casos são tipicamente tratados com uma mistura de ar e oxigênio, não com oxigênio a 100%.

Quadro 13.10	**Causas de diminuição da P_O2 arterial (hipoxia hipóxica).**
I.	A ***hipoventilação*** pode ser causada por: A. Um defeito em qualquer local ao longo da via de controle da respiração, desde o bulbo até os músculos respiratórios B. Anormalidades graves da caixa torácica C. Obstrução importante das vias respiratórias superiores A hipoxemia da hipoventilação é sempre acompanhada de aumento da P_{CO_2} arterial.
II.	***O comprometimento da difusão*** resulta do espessamento das membranas alveolares ou de uma diminuição na sua área de superfície. Por sua vez, isso faz com que não ocorra equilíbrio entre a PO2 do sangue e a PO2 alveolar. Com frequência, isso só é aparente durante o exercício. A PCO2 arterial pode estar normal, visto que o dióxido de carbono se difunde mais facilmente do que o oxigênio; diminuída, se a hipoxemia estimular de modo reflexo a ventilação alveolar; ou aumentada, se o comprometimento for grave o suficiente para limitar a difusão do CO_2.
III.	A ***derivação*** (***shunt***) é: A. Uma anormalidade anatômica do sistema cardiovascular, que provoca desvio do sangue venoso misto dos alvéolos ventilados ao passar do lado direito do coração para o lado esquerdo. B. Um defeito intrapulmonar, em que o sangue venoso misto perfunde alvéolos não ventilados. Em geral, a PCO2 arterial não aumenta, visto que o efeito da derivação sobre a PCO2 arterial é contrabalançado por um aumento da ventilação estimulado de modo reflexo pela hipoxemia.
IV.	O desequilíbrio ventilação–perfusão constitui, sem dúvida alguma, a causa mais comum de hipoxemia. Ocorre nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas e em muitas outras doenças pulmonares. A P_{CO_2} arterial pode estar normal ou aumentada, dependendo do grau de estimulação reflexa da ventilação.

Por que as anormalidades de ventilação–perfusão afetam mais o O_2 do que o CO_2?

Conforme descrito no Quadro 13.10, os desequilíbrios de ventilação–perfusão frequentemente provocam hipoxemia, sem elevações associadas da P_{CO_2}. A explicação para isso reside na diferença fundamental existente entre o transporte de O_2 e o transporte de CO_2 no sangue. Lembre-se de que a forma da curva de dissociação oxigênio–hemoglobina é sigmoide (ver Figura 13.26). Um aumento daP_{O_2} acima de 100 mmHg não acrescenta muito oxigênio à hemoglobina, cuja saturação já é quase 100%. Se alvéolos doentes e pouco ventilados forem perfundidos com sangue, contribuirão com sangue com baixo teor de oxigênio para a veia pulmonar e, consequentemente, para a circulação geral. Se houver aumentos da ventilação de modo a compensar essa situação, a elevação da P_{O_2} na parte sadia do pulmão não acrescentará muito oxigênio ao sangue dessa região, devido ao aumento mínimo na saturação de oxigênio. À medida que ocorre mistura do sangue dessas diferentes áreas do pulmão na veia pulmonar, o resultado final ainda consiste em sangue desoxigenado (hipoxemia).

Todavia, a situação para o CO_2 é muito diferente. A curva do conteúdo de O_2 é relativamente linear, visto que o CO_2 é transportado no sangue principalmente na forma de HCO_3^- altamente solúvel, o qual não sofre saturação em concentrações fisiológicas. Por conseguinte, embora as áreas pouco ventiladas dos pulmões provoquem aumentos no conteúdo de CO_2 do sangue que entra na veia pulmonar (em virtude do acúmulo de CO_2 nos alvéolos dessas áreas), um aumento compensatório da ventilação *diminui* o conteúdo de CO_2 abaixo do normal no sangue proveniente das áreas bem-ventiladas dos pulmões. À medida que o sangue se mistura na veia pulmonar nesse caso, o resultado final consiste em conteúdo de CO_2 e P_{CO_2} arteriais essencialmente normais. Por conseguinte, um desequilíbrio de ventilação–perfusão clinicamente significativo pode levar a uma P_{O_2} arterial baixa com P_{CO_2} normal.

Enfisema

A fisiopatologia do enfisema, que representa uma causa importante de hipoxia, fornece uma revisão interessante dos numerosos princípios básicos da fisiologia respiratória. O ***enfisema*** caracteriza-se por uma perda do tecido elástico e pela destruição das paredes alveolares, levando a um aumento da complacência. Além disso, podem ocorrer atrofia e colapso das vias respiratórias inferiores – que se estendem a partir dos bronquíolos terminais. Na realidade, ocorre autodestruição dos pulmões, que são atacados por enzimas proteolíticas secretadas pelos leucócitos em resposta a uma variedade de fatores. Os produtos do tabagismo são, sem dúvida alguma, os mais importantes desses fatores; o tabagismo estimula a liberação das enzimas proteolíticas e destrói outras enzimas protetoras.

Em consequência da perda da parede alveolar, os alvéolos adjacentes fundem-se para formar um número menor de alvéolos, porém de maior tamanho, e ocorre perda dos capilares pulmonares que originalmente se encontravam nas paredes. A fusão dos alvéolos, formando frequentemente estruturas imensas semelhantes a balões, diminui a área de superfície *total* disponível para difusão, comprometendo, assim, as trocas gasosas. Além disso, como as alterações destrutivas não são uniformes em todos os pulmões, algumas áreas podem receber grandes volumes de ar e pouco sangue, enquanto outras exibem exatamente o padrão oposto. O resultado consiste em acentuado desequilíbrio de ventilação–perfusão.

Além dos problemas observados na troca gasosa, o enfisema está associado a um aumento acentuado na resistência das vias respiratórias, o que aumenta grandemente o trabalho da respiração e, se for grave o suficiente, pode causar hipoventilação. Esse é o motivo pelo qual o enfisema é classificado, conforme dito anteriormente neste capítulo, como "doença pulmonar *obstrutiva* crônica". A obstrução das vias respiratórias no enfisema é causada pelo colapso das vias respiratórias inferiores, particularmente durante a expiração. Para entender isso, é importante lembrar que os dois fatores físicos que mantêm passivamente as vias respiratórias abertas são a pressão transpulmonar e a tração lateral das fibras de tecido conjuntivo fixadas à parte externa das vias respiratórias. Ambos os fatores estão diminuídos no enfisema, graças à destruição dos tecidos elásticos do pulmão, de modo que as vias respiratórias sofrem colapso.

Em resumo, os pacientes com enfisema sofrem uma diminuição da retração elástica dos pulmões, aumento da resistência das vias respiratórias, diminuição da área total disponível para difusão e desequilíbrio ventilação–perfusão. O resultado, particularmente o desequilíbrio ventilação–perfusão, consiste sempre em algum grau de hipoxia. Como já foi explicado, não ocorrerá elevação da P_{CO_2} arterial até que a doença se torne extensa, impedindo aumentos na ventilação alveolar.

Aclimatação a grandes altitudes

A pressão atmosférica diminui progressivamente à medida que aumenta a altitude. Por conseguinte, no topo do Monte Everest (aproximadamente 8.848 m), a pressão atmosférica é de 253 mmHg, em comparação com 760 mmHg ao nível do mar. O ar continua tendo 21% de oxigênio, o que significa que a P_{O_2} inspirada é de 53 mmHg (0,21 × 253 mmHg). Por conseguinte, a P_{O_2} alveolar e a P_{O_2} arterial precisam diminuir à medida que o indivíduo escala a montanha, a não ser que ele respire oxigênio puro. As aldeias localizadas nos pontos mais altos permanentemente habitadas por pessoas encontram-se nos Andes, a uma altitude de aproximadamente 5.486 m.

Os efeitos da privação de oxigênio variam de um indivíduo para outro, porém a maioria das pessoas que sobem rapidamente até altitudes acima de 3.000 m apresentam certo grau de ***mal das montanhas*** (***doença da altitude***). Esse distúrbio consiste em dispneia, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, fadiga e comprometimento dos processos mentais. Muito mais grave é o aparecimento, em alguns indivíduos, de edema pulmonar com risco à vida, o qual resulta do extravasamento de líquido dos capilares pulmonares para dentro das paredes alveolares e, por fim, para dentro dos próprios espaços aéreos. Isso ocorre em consequência do desenvolvimento de hipertensão pulmonar, visto que as arteríolas pulmonares sofrem constrição reflexa na presença de baixo conteúdo de oxigênio, conforme descrito anteriormente. Além disso, pode ocorrer edema cerebral. O tratamento para o mal das montanhas consiste na administração de oxigênio suplementar e terapia com diuréticos. Os diuréticos ajudam a reduzir a pressão arterial, incluindo na circulação pulmonar, ao promover a perda de água na urina. Isso reduz a quantidade de líquido que deixa os capilares nos pulmões e no encéfalo.

No decorrer de vários dias, os sintomas do mal das montanhas habitualmente desaparecem, embora a capacidade física máxima permaneça reduzida. A aclimatação a grandes altitudes é obtida pelos mecanismos compensatórios listados no **Quadro 13.11**.

Por fim, convém assinalar que as respostas a grandes altitudes são essencialmente as mesmas que as respostas à hipoxia devida a qualquer outra etiologia. Assim, um indivíduo com hipoxia grave em consequência de doença pulmonar pode exibir muitas das mesmas alterações – por exemplo, aumento do hematócrito – que um visitante em grandes altitudes.

13.9 Funções não respiratórias dos pulmões

Os pulmões desempenham uma variedade de funções, além de seu papel nas trocas gasosas e na regulação da concentração de H^+. Mais notáveis são as influências que eles exercem sobre as concentrações arteriais de um grande número de substâncias biologicamente ativas. Muitas substâncias (p. ex., neurotransmissores e agentes parácrinos) liberadas localmente no líquido intersticial podem se difundir para dentro dos capilares e, assim, seguir o seu trajeto no sistema venoso sistêmico. Os pulmões

removem parcialmente ou por completo algumas dessas substâncias do sangue e, desse modo, impedem que alcancem outros locais do corpo por meio das artérias. As células que executam essa função são as células endoteliais que revestem os capilares pulmonares.

Quadro 13.11	Aclimatação à hipoxia das grandes altitudes.
Os quimiorreceptores periféricos estimulam a ventilação	
A eritropoetina, um hormônio secretado principalmente pelos rins, estimula a síntese de eritrócitos – resultando em aumento no número de eritrócitos e na concentração de hemoglobina no sangue – bem como na capacidade de transporte de oxigênio do sangue	
O DPG aumenta e desvia a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina para a direita, facilitando a liberação de oxigênio nos tecidos. Todavia, essa alteração do DPG nem sempre é adaptativa, e pode ser mal-adaptativa. Assim, por exemplo, em altitudes muito elevadas, um desvio da curva para a direita compromete o carregamento de oxigênio nos pulmões, um efeito que pode superar o benefício da facilitação de sua *descarga* nos tecidos	
Ocorrem aumentos na densidade dos capilares do músculo esquelético (graças à expressão induzida pela hipoxia dos genes que codificam os fatores angiogênicos), no número de mitocôndrias e na mioglobina muscular, que aumentam a transferência de oxigênio	
O volume plasmático pode estar diminuído, resultando em aumento da concentração dos eritrócitos e da hemoglobina no sangue	

Por outro lado, os pulmões também podem produzir novas substâncias e acrescentá-las ao sangue. Algumas dessas substâncias desempenham funções reguladoras locais dentro dos pulmões; entretanto, se forem produzidas em quantidades grandes o suficiente, podem sofrer difusão nos capilares pulmonares e ser transportadas para o resto do corpo. Por exemplo, as respostas inflamatórias (ver Capítulo 18) no pulmão podem levar, por meio da liberação excessiva de substâncias químicas potentes, como a histamina, a alterações da pressão arterial ou do fluxo sanguíneo sistêmico. Em pelo menos um caso, os pulmões contribuem para a produção de um hormônio, a angiotensina II, que é produzida pela ação de uma enzima localizada nas células endoteliais em grande parte do corpo (ver Capítulo 14).

Por fim, os pulmões também atuam como uma peneira, que retém pequenos coágulos sanguíneos produzidos na circulação sistêmica, impedindo, assim, que alcancem o sangue arterial sistêmico, onde poderiam causar oclusão de vasos sanguíneos em outros órgãos.

O **Quadro 13.12** fornece um resumo das funções do sistema respiratório.

Quadro 13.12	Funções do sistema respiratório.
Fornece oxigênio	
Elimina o dióxido de carbono	
Regula a concentração de íons hidrogênio (pH) do sangue em coordenação com os rins	
Forma os sons da fala (fonação)	
Defende contra micróbios	
Influencia as concentrações arteriais de mensageiros químicos pela remoção de alguns do sangue dos capilares pulmonares e produção e adição de outros ao sangue	
Retém e dissolve coágulos sanguíneos que surgem das veias sistêmicas, como as das pernas	

RESUMO

Organização do sistema respiratório

I. O sistema respiratório compreende os pulmões, as vias respiratórias que levam a eles e as estruturas torácicas responsáveis pelo movimento de ar para dentro e para fora dos pulmões.
   a. A zona de condução das vias respiratórias consiste na traqueia, nos brônquios e nos bronquíolos terminais.
   b. A zona respiratória das vias respiratórias consiste nos alvéolos, que constituem os locais de troca gasosa, e nas vias respiratórias às quais os alvéolos estão fixados.
   c. Os alvéolos são revestidos por células tipo I e por algumas células tipo II, que produzem o surfactante.
   d. Os pulmões e o interior do tórax são cobertos por pleura; entre as duas camadas de pleura encontra-se uma camada extremamente fina de líquido intrapleural.

II. Os pulmões são estruturas elásticas, cujo volume depende da diferença de pressão entre os pulmões – a pressão transpulmonar – e o grau de distensi bilidade dos pulmões.

III. As etapas envolvidas na respiração estão resumidas na Figura 13.6. No estado de equilíbrio dinâmico, os volumes efetivos de oxigênio e de dióxido de carbono trocados nos pulmões por unidade de tempo são iguais aos volumes efetivos trocados nos tecidos.

Ventilação e mecânica pulmonar

I. O fluxo de massa do ar entre a atmosfera e os alvéolos é proporcional à diferença entre as pressões alveolar e atmosférica e inversamente proporcional à resistência das vias respiratórias: $F = (P_{alv} - P_{atm})/R$

II. Entre as respirações e no final de uma expiração não forçada, $P_{alv} = P_{atm}$, não há nenhum fluxo de ar, e as dimensões dos pulmões e da caixa torácica são estáveis, em consequência das forças elásticas oponentes. Os pulmões estão distendidos e tentam se retrair, enquanto a parede torácica está comprimida e tentando se mover para fora. Isso cria uma pressão intrapleural subatmosférica e, portanto, uma pressão transpulmonar que se opõe às forças de retração elástica.

III. Durante a inspiração, as contrações do diafragma e dos músculos intercostais inspiratórios aumentam o volume da caixa torácica.
   a. Isso torna a pressão intrapleural mais subatmosférica, aumenta a pressão transpulmonar e causa a expansão dos pulmões em maior grau do que entre as respirações.
   b. Inicialmente, essa expansão torna a pressão alveolar subatmosférica, o que cria a diferença de pressão entre a atmosfera e os alvéolos para impulsionar o fluxo de ar dentro dos pulmões.

IV. Durante a expiração, os músculos inspiratórios deixam de se contrair, possibilitando a retração elástica dos pulmões, de modo que possam retornar a seu tamanho original entre as respirações.
   a. Inicialmente, isso comprime o ar alveolar, elevando a pressão alveolar acima da pressão atmosférica e impulsionando o ar para fora dos pulmões.
   b. Nas expirações forçadas, a contração dos músculos intercostais expiratórios e dos músculos abdominais diminui ativamente as dimensões do tórax.

V. A complacência pulmonar é determinada pelos tecidos conjuntivos elásticos dos pulmões e pela tensão superficial do líquido que reveste os alvéolos. Essa última é acentuadamente reduzida – e a complacência, aumentada – pelo surfactante, que é produzido pelas células tipo II dos alvéolos. O surfactante também estabiliza os alvéolos ao diminuir a tensão superficial nos alvéolos menores.

VI. A resistência das vias respiratórias determina a quantidade de ar que flui para dentro dos pulmões em qualquer diferença de pressão determinada entre a atmosfera e os alvéolos. Os principais determinantes da resistência das vias respiratórias são os raios das vias respiratórias.

VII. A capacidade vital é a soma do volume corrente em repouso, do volume de reserva inspiratório e do volume de reserva expiratório. O volume expirado durante o primeiro segundo da mensuração da capacidade vital forçada é o VEF_1 que, normalmente, corresponde, em média, a 80% da capacidade vital forçada.

VIII. A ventilação minuto é o produto do volume corrente pela frequência respiratória. Ventilação alveolar = (volume corrente – espaço morto anatômico) × frequência respiratória.

Trocas gasosas nos alvéolos e nos tecidos

I. A troca de gases nos pulmões e nos tecidos ocorre por difusão, em consequência das diferenças nas pressões parciais. Os gases difundem-se de uma região de maior pressão parcial para outra de menor pressão parcial. Em repouso e com um quociente respiratório (QR) de 0,8, o consumo de oxigênio é de aproximadamente 250 mℓ/min, enquanto a produção de dióxido de carbono é de cerca de 200 mℓ/min.

II. A pressão normal dos gases alveolares é de 105 mmHg para o oxigênio e de 40 mmHg para o dióxido de carbono.
   a. Em qualquer P_{O_2} inspirada determinada, a relação entre o consumo de oxigênio e a ventilação alveolar determina a P_{O_2} alveolar – quanto mais alta a razão, menor a P_{O_2} alveolar.
   b. Quanto maior a razão entre a produção de dióxido de carbono e a ventilação alveolar, maior a P_{CO_2} alveolar.

III. O valor médio da P_{O_2} venosa sistêmica em repouso é de 40 mmHg e da P_{CO_2}, de 46 mmHg.

IV. À medida que o sangue venoso sistêmico flui através dos capilares pulmonares, ocorre difusão efetiva de oxigênio dos alvéolos para o sangue e de dióxido de carbono do sangue para os alvéolos. No final de cada capilar pulmonar, as pressões dos gases sanguíneos tornam-se iguais àquelas dos alvéolos.

V. Pode ocorrer troca gasosa inadequada entre os alvéolos e os capilares pulmonares quando a área de superfície alveolocapilar está diminuída, quando ocorre espessamento das paredes alveolares ou quando há desequilíbrio de ventilação–perfusão.

VI. Os desequilíbrios significativos de ventilação–perfusão provocam redução da P_{O_2} arterial sistêmica. Um mecanismo importante para se opor a esse desequilíbrio é a capacidade da P_{O_2} local baixa de causar vasoconstrição local, desviando o sangue das áreas inadequadamente ventiladas.

VII. Nos tecidos, ocorrem difusão efetiva de oxigênio do sangue para as células e difusão efetiva de dióxido de carbono das células para o sangue.

Transporte de oxigênio do sangue

I. Cada litro de sangue arterial sistêmico normalmente contém 200 mℓ de oxigênio, dos quais mais de 98% estão ligados à hemoglobina, enquanto o restante está dissolvido.

II. O principal determinante do grau de saturação da hemoglobina com oxigênio é a P_{O_2} do sangue.
   a. A hemoglobina é quase 100% saturada na P_{O_2} arterial sistêmica normal de 100 mmHg. O fato de essa saturação já ser de mais de 90% em uma P_{O_2} de 60 mmHg possibilita a captação relativamente normal de oxigênio pelo sangue, até mesmo quando a P_{O_2} alveolar está moderadamente reduzida.
   b. A hemoglobina está 75% saturada na P_{O_2} venosa mista sistêmica normal de 40 mmHg. Por conseguinte, apenas 25% do oxigênio sofreram dissociação da hemoglobina e difusão para os tecidos.

III. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é diminuída por aumento da P_{CO_2}, concentração de H^+ e temperatura. Todas essas condições são encontradas nos tecidos e facilitam a dissociação do oxigênio da hemoglobina. A hemoglobina fetal possui maior afinidade pelo oxigênio, possibilitando a captação adequada de oxigênio na placenta e o seu fornecimento aos tecidos.

IV. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio também é diminuída pela ligação do DPG, que é sintetizado pelos eritrócitos. O DPG aumenta em situações associadas a um suprimento inadequado de oxigênio e ajuda a manter a liberação de oxigênio nos tecidos.

Transporte do dióxido de carbono no sangue

I. Quando as moléculas de dióxido de carbono difundem-se dos tecidos para o sangue, 10% permanecem dissolvidos no plasma e nos eritrócitos, 25 a 30% combinam-se nos eritrócitos com a desoxi-hemoglobina, formando compostos carbamino, e 60 a 65% combinam-se nos eritrócitos com água para formar ácido carbônico, que, em seguida, dissocia-se, produzindo HCO_3^- e H^+. Em seguida, a maior parte do HCO_3^- deixa os eritrócitos e entra no plasma, em troca de íons cloreto.

II. À medida que o sangue venoso flui pelos capilares pulmonares, a P_{CO_2} do sangue diminui, graças à difusão de dióxido de carbono do sangue para dentro dos alvéolos, e as reações são invertidas.

Transporte de íons hidrogênio entre os tecidos e os pulmões

I. A maior parte do H^+ produzido nos eritrócitos a partir do ácido carbônico durante a passagem do sangue pelos capilares teciduais liga-se à desoxi-hemoglobina, visto que a desoxi-hemoglobina, que é formada quando o oxigênio é descarregado da oxi-hemoglobina, possui alta afinidade pelo H^+.

II. À medida que o sangue flui pelos capilares pulmonares, o H^+ ligado à desoxi-hemoglobina é liberado e combina-se com o HCO_3^-, produzindo dióxido de carbono e água.

Controle da respiração

I. A respiração depende da excitação cíclica dos músculos inspiratórios pelos nervos que inervam o diafragma e os músculos intercostais. Essa atividade neural é desencadeada pelos neurônios inspiratórios bulbares.

II. O centro respiratório bulbar é composto pelo grupo respiratório dorsal, que contém neurônios inspiratórios, e pelo grupo respiratório ventral, onde se localiza o gerador do ritmo respiratório.

III. Os impulsos aferentes mais importantes para os neurônios inspiratórios bulbares no controle involuntário da ventilação provêm dos quimiorreceptores periféricos – os glomos carotídeos e aórticos – e dos quimiorreceptores centrais.

IV. A ventilação é estimulada de modo reflexo por meio dos quimiorreceptores periféricos em consequência de uma diminuição da P_{O_2} arterial, porém apenas quando a diminuição é grande.

V. A ventilação é estimulada de modo reflexo por meio dos quimiorreceptores, tanto periféricos quanto centrais, quando a P_{CO_2} arterial aumenta, até mesmo em pequeno grau. O estímulo para esse reflexo não é a própria P_{CO_2} aumentada, porém a elevação concomitante da concentração de H^+ no sangue arterial e no líquido extracelular cerebral.

VI. A ventilação também é estimulada, principalmente por intermédio dos quimiorreceptores periféricos, por um aumento na concentração arterial de H^+, por outras causas além do aumento da P_{CO_2}. O resultado desse reflexo é restaurar a concentração de H^+ para valores normais por meio da redução da P_{CO_2}.

VII. A ventilação é inibida de modo reflexo por um aumento da P_{O_2} arterial e por uma diminuição da P_{CO_2} arterial ou da concentração de H^+.

VIII. Durante o exercício moderado, a ventilação aumenta na proporção exata do metabolismo, porém os sinais que produzem esse processo não estão bem-definidos. Durante o exercício muito vigoroso, a ventilação aumenta mais do que o metabolismo.
   a. Os aumentos proporcionais na ventilação e no metabolismo durante o exercício moderado fazem com que a P_{O_2}, a P_{CO_2} e a concentração de H^+ arteriais permaneçam inalteradas.
   b. A concentração arterial de H^+ aumenta durante o exercício muito vigoroso, graças à produção aumentada de ácido láctico. Isso explica parte da hiperventilação que ocorre nessa situação.

IX. A ventilação também é controlada por reflexos que se originam em receptores das vias respiratórias e por intenção consciente do indivíduo.

Hipoxia

I. As causas da hipoxia hipóxica estão listadas no Quadro 13.10.

II. Durante a exposição à hipoxia, como ocorre em grandes altitudes, o suprimento de oxigênio para os tecidos é mantido pelas cinco respostas listadas no Quadro 13.11.

Funções não respiratórias dos pulmões

I. Os pulmões influenciam as concentrações sanguíneas arteriais de substâncias biologicamente ativas ao remover algumas delas do sangue venoso sistêmico e acrescentar outras ao sangue arterial sistêmico.

II. Os pulmões também atuam como peneiras para reter e dissolver pequenos coágulos formados nos tecidos sistêmicos.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Cite as funções do sistema respiratório.

2. Em repouso, quantos litros de ar fluem para dentro e para fora dos pulmões e quantos litros de sangue fluem pelos pulmões por minuto?
3. Descreva quatro funções da zona de condução das vias respiratórias.
4. Quais etapas da respiração ocorrem por difusão e quais ocorrem por fluxo de massa?
5. Quais são os valores normais da pressão intrapleural, da pressão alveolar da pressão transpulmonar no final de uma expiração não forçada?
6. Entre as respirações, no final de uma expiração não forçada, em que sentidos os pulmões e a parede torácica tendem a se mover? O que os impede de fazê-lo?
7. Cite os valores típicos para o consumo de oxigênio, a produção de dióxido de carbono e o débito cardíaco em repouso. Que volume de oxigênio (em $m\ell/\ell$) está presente no sangue venoso sistêmico e no sangue arterial sistêmico?
8. Escreva a equação que relaciona o fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões com a pressão alveolar, a pressão atmosférica e a resistência das vias respiratórias.
9. Descreva a sequência de eventos que causam o movimento de ar para dentro dos pulmões durante a inspiração e para fora dos pulmões durante a expiração. Faça um diagrama das mudanças que ocorrem na pressão intrapleural e na pressão alveolar.
10. Quais são os fatores que determinam a complacência pulmonar? Qual deles é o mais importante?
11. Como o surfactante aumenta a complacência pulmonar? Como o surfactante estabiliza os alvéolos, impedindo o esvaziamento dos pequenos alvéolos nos grandes alvéolos?
12. Como a resistência das vias respiratórias é influenciada pelos raios das vias respiratórias?
13. Cite os fatores físicos que alteram a resistência das vias respiratórias.
14. Compare as causas do aumento da resistência das vias respiratórias na asma, no enfisema e na bronquite crônica.
15. O que distingue as capacidades pulmonares, como um grupo, dos volumes pulmonares?
16. Enuncie a equação que relaciona a ventilação minuto, o volume corrente e a frequência respiratória. Forneça valores representativos para cada um deles em um indivíduo normal em repouso.
17. Enuncie a equação para calcular a ventilação alveolar. Qual é o valor médio da ventilação alveolar?
18. A pressão parcial de um gás depende de dois fatores. Quais são eles?
19. Cite as pressões parciais alveolares para o oxigênio e para o dióxido de carbono em um indivíduo sadio em repouso.
20. Que fatores determinam as pressões parciais alveolares?
21. Qual é o mecanismo das trocas gasosas entre os alvéolos e os capilares pulmonares? No indivíduo sadio em repouso, quais são as pressões dos gases no final dos capilares pulmonares em relação às pressões existentes nos alvéolos?
22. Por que o espessamento das membranas alveolares compromete o movimento do oxigênio, porém exerce pouco efeito sobre a troca de dióxido de carbono?
23. Qual é o principal resultado dos desequilíbrios de ventilação–perfusão nos pulmões? Descreva as respostas homeostáticas que minimizam o desequilíbrio.
24. O que gera os gradientes de difusão para o oxigênio e para o dióxido de carbono nos tecidos?
25. Em quais duas formas o oxigênio é transportado no sangue? Quais são as quantidades normais (em $m\ell/\ell$) de cada forma no sangue arterial?
26. Descreva a estrutura da hemoglobina.
27. Desenhe uma curva de dissociação oxigênio–hemoglobina. Coloque os pontos que representam o sangue venoso sistêmico e o sangue arterial sistêmico (ignore o desvio da curva para a direita no sangue venoso sistêmico). Qual é a importância adaptativa do platô? E da parte inclinada?
28. A respiração de oxigênio puro causaria um acentuado aumento no transporte de oxigênio pelo sangue de um indivíduo sadio? E em um indivíduo com P_{O_2} alveolar baixa?
29. Descreva os efeitos do aumento da P_{CO_2}, da concentração de H^+ e da temperatura sobre a curva de dissociação oxigênio–hemoglobina. Como esses efeitos são adaptativos para a descarga de oxigênio nos tecidos?
30. Descreva os efeitos do aumento do DPG sobre a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina. Qual é a importância adaptativa do efeito do DPG sobre a curva?
31. Desenhe figuras mostrando as reações que o dióxido de carbono sofre quando entra no sangue dos capilares teciduais e deixa o sangue nos alvéolos. Para quais frações contribuem o dióxido de carbono dissolvido, o HCO_3^- e a carbamino-hemoglobina?
32. O que ocorre com a maior parte do H^+ formado nos eritrócitos a partir do ácido carbônico? O que ocorre com a concentração sanguínea de H^+ à medida que o sangue flui pelos capilares teciduais?
33. Quais são os efeitos da P_{O_2} sobre a formação de carbamino-hemoglobina e a ligação do H^+ pela hemoglobina?
34. Descreva a área do encéfalo onde reside o controle automático das respirações rítmicas.
35. Descreva a função dos receptores de estiramento pulmonares.
36. Que alterações estimulam os quimiorreceptores periféricos? E os quimiorreceptores centrais?
37. Por que a anemia moderada ou a exposição ao monóxido de carbono não estimulam os quimiorreceptores periféricos?
38. O controle respiratório é mais sensível a pequenas mudanças da P_{O_2} arterial ou da P_{CO_2} arterial?
39. Descreva as vias pelas quais o aumento da P_{CO_2} arterial estimula a ventilação. Qual dessas vias é mais importante?
40. Descreva a via pela qual uma mudança na concentração arterial de H^+ independente do dióxido de carbono alterado influencia a ventilação. Qual é o valor adaptativo desse reflexo?
41. O que ocorre com a P_{O_2}, a P_{CO_2} e a concentração de H^+ arteriais durante o exercício moderado e intenso? Cite outros fatores passíveis de estimular a ventilação durante o exercício.

42. Cite quatro causas gerais de hipoxia hipóxica.
43. Explique como o desequilíbrio de ventilação–perfusão devido à presença de doença pulmonar regional pode causar hipoxia hipóxica, mas não hipercapnia.
44. Descreva duas maneiras gerais pelas quais os pulmões podem alterar as concentrações de outras substâncias além do oxigênio, do dióxido de carbono e do H^+ no sangue arterial.
45. Cite dois tipos de apneia do sono. Por que a CPAP nasal impede a apneia obstrutiva do sono?

TERMOS-CHAVE

Pulmonar
Respiração
Sistema respiratório

13.1 Organização do sistema respiratório

Alvéolos
Bronquíolos
Bronquíolos respiratórios
Brônquios
Células alveolares tipo I
Células alveolares tipo II
Ciclo respiratório
Cordas vocais
Diafragma
Expiração
Faringe
Inspiração
Laringe
Líquido intrapleural
Músculos intercostais
Pleura
Pleura parietal
Pleura visceral
Pressão intrapleural (P_{ip})
Regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR)
Saco pleural
Sacos alveolares
Tórax
Traqueia
Vias respiratórias
Vias respiratórias superiores
Zona de condução
Zona respiratória

13.2 Ventilação e mecânica pulmonar

Capacidade residual funcional (CRF)
Capacidade vital (CV)
Complacência pulmonar (C_L)
Espaço morto alveolar
Espaço morto anatômico (V_D)
Espaço morto fisiológico
Lei de Boyle
Lei de Laplace
Nervos frênicos
Pressão alveolar (P_{alv})
Pressão atmosférica (P_{atm})
Pressão transmural
Pressão transpulmonar (P_{tp})

Retração elástica

Surfactante

Tensão superficial

Tração lateral

Ventilação

Ventilação alveolar ($V?_{A}$)

Ventilação minuto ($V?_{E}$)

Volume corrente (V_c)

Volume de reserva expiratório (VRE)

Volume de reserva inspiratório (VRI)

Volume residual (VR)

13.3 Trocas gasosas nos alvéolos e nos tecidos

Lei de Dalton

Lei de Henry

Pressões parciais

Quociente respiratório (QR)

13.4 Transporte de oxigênio do sangue

2,3-difosfoglicerato (DPG)

Capacidade de transporte do oxigênio

Curva de dissociação oxigênio–hemoglobina

Desoxi-hemoglobina (Hb)

Globina

Heme

Hemoglobina

Hemoglobina fetal

Oxi-hemoglobina (HbO_2)

Percentual de saturação da hemoglobina

13.5 Transporte do dióxido de carbono no sangue

Anidrase carbônica

Carbamino-hemoglobina

Dióxido de carbono total do sangue

13.7 Controle da respiração

Centro apnêustico

Centro pneumotáxico

Centro respiratório bulbar

Complexo pré-Bötzinger

Gerador do ritmo respiratório

Glomos aórticos

Glomos carotídeos

Grupo respiratório dorsal (GRD)

Grupo respiratório pontino

Grupo respiratório ventral (GRV)

Quimiorreceptores centrais

Quimiorreceptores periféricos

Receptores de estiramento pulmonar

Receptores J

Reflexo de Hering-Breuer

TERMOS CLÍNICOS

13.1 Organização do sistema respiratório

Fibrose cística (FC)

13.2 Ventilação e mecânica pulmonar

Agentes anti-inflamatórios
Asma
Bronquite crônica
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Doenças pulmonares obstrutivas
Doenças pulmonares restritivas
Fármacos broncodilatadores
Pneumotórax
Provas de função pulmonar
Síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido
Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1)

13.3 Trocas gasosas nos alvéolos e nos tecidos

Derivação (*shunt*)
Desigualdade de ventilação–perfusão
Edema pulmonar
Fibrose intersticial difusa
Hiperventilação
Hipoventilação

13.4 Transporte de oxigênio do sangue

Anemia
Monóxido de carbono

13.6 Transporte de íons hidrogênio entre os tecidos e os pulmões

Acidose respiratória
Alcalose respiratória

13.7 Controle da respiração

Acidose metabólica
Alcalose metabólica
Dispneia
Embolia pulmonar

13.8 Hipoxia

Comprometimento da difusão
Derivação (*shunt*)
Desequilíbrio de ventilação–perfusão
Enfisema
Hipercapnia
Hipoventilação
Hipoxemia
Hipoxia
Hipoxia anêmica
Hipoxia hipóxica
Hipoxia histotóxica
Hipoxia isquêmica
Hipoxia por monóxido de carbono
Mal das montanhas (doença da altitude)

CAPÍTULO 13

Estudo de caso clínico

Pressão arterial elevada e sonolência crônica em um homem obeso



Um homem obeso apresenta pressão arterial elevada (hipertensão) e sonolência durante todo o dia. A esposa relata que ele ronca muito alto e, com frequência, sua respiração parece cessar durante o sono. O médico solicita uma polissonografia, e o diagnóstico estabelecido é de apneia obstrutiva do sono.

A ***apneia do sono*** caracteriza-se pela interrupção periódica da respiração durante o sono. Isso resulta em combinação de hipoxemia e hipercapnia (denominada ***asfixia***). Nos casos graves, isso pode ocorrer mais de 20 vezes/hora. Durante a polissonografia, são documentadas essas dessaturações frequentes do oxigênio do sangue. Existem dois tipos gerais de apneia do sono. A ***apneia central do sono*** é principalmente causada por uma diminuição dos impulsos neurais do centro respiratório no bulbo para o nervo motor frênico que inerva o diafragma. A ***apneia obstrutiva do sono*** é causada por um aumento da resistência das vias respiratórias, graças ao estreitamento ou colapso das vias respiratórias superiores (principalmente a faringe) durante a inspiração (**Figura 13.44**).

Reflita e revise 1

- Descreva a relação entre o fluxo de ar, a pressão alveolar e a resistência das vias respiratórias. (*Dica:* ver a equação 13.2.)

Pode ocorrer apneia obstrutiva do sono em até 4% da população adulta, com maior frequência em indivíduos idosos e do sexo masculino. A ocorrência de roncos significativos pode constituir um sinal precoce do desenvolvimento futuro de apneia obstrutiva do sono. A obesidade constitui claramente um fator contribuinte, visto que o excesso de gordura no pescoço comprime as vias respiratórias superiores. Uma diminuição na atividade dos músculos que dilatam as vias respiratórias superiores, particularmente durante o sono REM, também contribui para o colapso das vias respiratórias. Por fim, o estreitamento anatômico das vias respiratórias superiores contribui para a obstrução inspiratória periódica durante o sono.

A apneia do sono não tratada pode ter muitas consequências graves, incluindo hipertensão das artérias pulmonares (***hipertensão pulmonar***) e esforço adicional do ventrículo direito do coração.

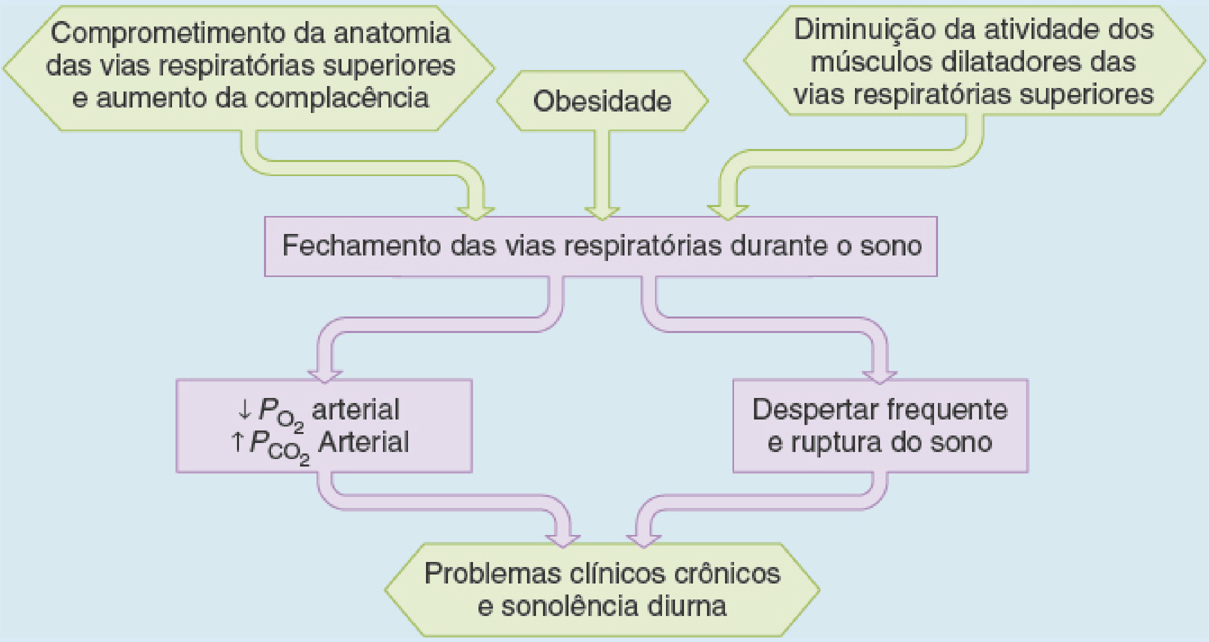


Figura 13.44 Patogênese da apneia obstrutiva do sono.

Reflita e revise 2

- Qual poderia ser a causa da hipertensão pulmonar na apneia do sono? (*Dica:* ver Figura 13.24.)

Isso pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ritmo cardíaco anormal, condições que podem ser fatais. O despertar periódico que ocorre durante esses episódios de apneia resulta em grave ruptura dos padrões de sono normal, podendo levar à sonolência durante o dia (***sonolência diurna***). Esses despertares podem ativar o sistema nervoso simpático, com consequente aumento da liberação de catecolaminas pela medula suprarrenal (ver Figura 11.12). O aumento da atividade adrenérgica pode aumentar a resistência periférica total (ver Quadro 12.2) e contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial (ver Capítulo 12, Seção 12.19).

Dispõe-se de uma variedade de tratamentos para a apneia obstrutiva do sono. A cirurgia, como o alargamento do palato mole e da úvula assistido por *laser*, algumas vezes pode ser benéfica. Com frequência, a perda de peso é de grande ajuda. Entretanto, o suporte principal da terapia consiste em ***pressão positiva contínua nas vias respiratórias*** (***CPAP***); do inglês, *continuous positive airway pressure*) (**Figura 13.45**). O paciente utiliza uma pequena máscara sobre o nariz durante o sono, que é acoplada a um aparelho gerador de pressão positiva. Ao aumentar a pressão das vias respiratórias acima da P_{atm}, evita-se o colapso das vias respiratórias superiores durante a inspiração. Embora a máscara de CPAP possa parecer incômoda, muitos pacientes dormem muito melhor com ela, e muitos dos sintomas desaparecem com esse tratamento. Nosso paciente foi tratado com CPAP durante a noite e também conseguiu uma considerável perda de peso corporal. Em consequência, a sonolência diurna e a hipertensão melhoraram no decorrer do ano seguinte.

Termos clínicos: apneia central do sono, apneia do sono, apneia obstrutiva do sono, asfixia, hipertensão pulmonar, pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP), sonolência diurna

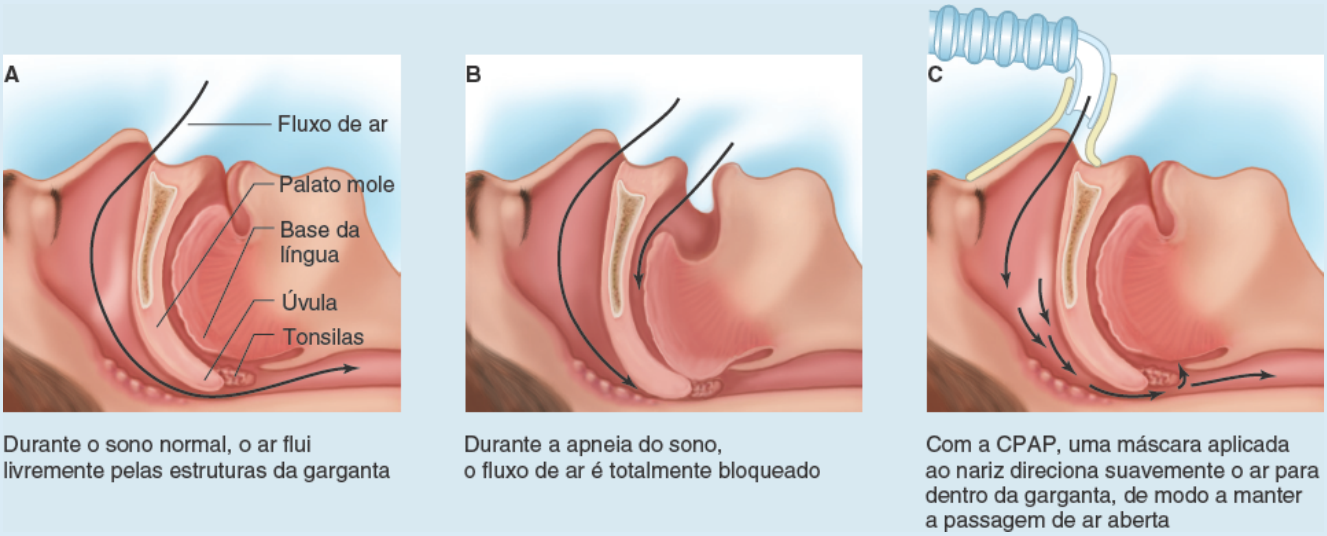


Figura 13.45 Fisiopatologia e tratamento padrão da apneia obstrutiva do sono. **A.** Sono normal com fluxo de ar livre pelas estruturas da garganta durante a inspiração. **B.** Na apneia obstrutiva do sono (particularmente com o paciente dormindo em decúbito dorsal), o palato mole, a úvula e a língua causam obstrução da via respiratória, aumentando acentuadamente a resistência ao fluxo de ar. **C.** Aplica-se uma pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) com uma máscara nasal, de modo a impedir o colapso das vias respiratórias.

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Se a P_{atm} = 0 mmHg e a P_{alv} = – 2 mmHg, então:
   a. A pressão transpulmonar (P_{tp}) é de 2 mmHg.
   b. Essa situação ocorre no final da inspiração normal, não há nenhum fluxo de ar.
   c. Essa situação ocorre no final da expiração normal, não há nenhum fluxo de ar.
   d. A pressão transpulmonar (P_{tp}) é de –2 mmHg.
   e. O ar está fluindo para o pulmão.
2. A pressão transpulmonar (P_{tp}) aumenta em 3 mmHg durante uma inspiração normal. O indivíduo A inspira 500 mℓ de ar. O indivíduo B inspira 250 mℓ de ar para a mesma mudança da P_{tp}. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira*?
   a. A complacência do pulmão do indivíduo B é menor que a do indivíduo A.
   b. A resistência das vias respiratórias do indivíduo A é maior que a do indivíduo B.
   c. A tensão superficial nos pulmões do indivíduo B é menor que a do indivíduo A.
   d. O pulmão do indivíduo A apresenta deficiência de surfactante.
   e. Não é possível estimar a complacência a partir dos dados fornecidos.
3. Se a ventilação alveolar for de 4.200 mℓ, a frequência respiratória, de 12 incursões/min, e o volume corrente, de 500 mℓ, qual é a ventilação no espaço morto anatômico?
   a. 1.800 mℓ/min
   b. 6.000 mℓ/min
   c. 350 mℓ/min

d. 1.200 mℓ/min
e. Não pode ser determinada a partir dos dados fornecidos.

4. Qual das seguintes condições aumentará a P_{O_2} alveolar?
a. Aumento do metabolismo e nenhuma alteração da ventilação alveolar.
b. Respirar ar com 15% de oxigênio ao nível do mar.
c. Aumento da ventilação alveolar equilibrada por um aumento do metabolismo.
d. Aumento da ventilação alveolar sem alteração do metabolismo.
e. Envenenamento por monóxido de carbono.

5. Qual dos seguintes itens causará o maior aumento na saturação de oxigênio arterial sistêmico do sangue?
a. Aumento na concentração dos eritrócitos (hematócrito) de 20%.
b. Indivíduo saudável respirando 100% de O_2 ao nível do mar.
c. Aumento da P_{O_2} arterial de 40 para 60 mmHg.
d. Hiperventilação em um indivíduo saudável ao nível do mar.
e. Respirar um gás com 5% de CO_2, 21% de O_2 e 74% de N_2 ao nível do mar.

6. No sangue arterial com P_{O_2} de 60 mmHg, qual das seguintes situações resultará na menor saturação de oxigênio do sangue?
a. Diminuição do DPG com temperatura corporal e pH sanguíneo normais.
b. Aumento da temperatura corporal, acidose e aumento do DPG.
c. Diminuição da temperatura corporal, alcalose e aumento do DPG.
d. Temperatura corporal normal com alcalose.
e. Temperatura corporal elevada com alcalose.

7. Qual das seguintes afirmativas *não* é verdadeira sobre a asma?
a. O defeito básico consiste em inflamação crônica das vias respiratórias.
b. É sempre causada por uma alergia.
c. O músculo liso das vias respiratórias é hiper-responsivo.
d. Pode ser tratada com terapia com esteroides inalados.
e. Pode ser tratada com terapia com broncodilatadores.

8. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira*?
a. Os quimiorreceptores periféricos aumentam o disparo com uma P_{O_2} arterial baixa, porém não são sensíveis a uma elevação da P_{CO_2} arterial.
b. O principal estímulo para os quimiorreceptores centrais consiste em uma P_{O_2} arterial baixa.
c. Os quimiorreceptores periféricos aumentam o disparo durante a alcalose metabólica.
d. O aumento da ventilação durante o exercício se deve a uma diminuição da P_{O_2} arterial.
e. Os quimiorreceptores, tanto periféricos quanto centrais, aumentam o disparo quando a $P_{CO}2$ arterial aumenta.

9. Os desequilíbrios de ventilação–perfusão levam à hipoxemia porquê:
a. A relação entre a $P_{CO}2$ e o conteúdo de CO_2 do sangue é sigmoide.
b. Uma diminuição do equilíbrio ventilação–perfusão em uma região do pulmão provoca vasodilatação arteriolar pulmonar nessa área.
c. Os aumentos da ventilação não são capazes de restaurar por completo o conteúdo de O_2 em áreas com baixo equilíbrio de ventilação–perfusão.
d. Os aumentos da ventilação não são capazes de normalizar a P_{CO_2}.
e. Os vasos sanguíneos pulmonares não são sensíveis a alterações da P_{O_2}.

10. Após a expiração de um volume corrente normal, um indivíduo respira a maior quantidade de ar possível. O volume de ar inspirado é:
a. Volume de reserva inspiratório.
b. Capacidade vital.
c. Capacidade inspiratória.
d. Capacidade pulmonar total.
e. Capacidade residual funcional.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. No final de uma expiração normal, o volume pulmonar de uma pessoa é de 2 ℓ, a sua pressão alveolar, de 0 mmHg e a sua pressão intrapleural, de –4 mmHg. Em seguida, ele inala 800 mℓ de ar. No final da inspiração, a pressão alveolar é de 0 mmHg e a

intrapleural, de –8 mmHg. Calcule a complacência pulmonar dessa pessoa. *Dica:* ver a Figura 13.16 e a equação 13.4 e rever a equação da complacência.

2. Um paciente é incapaz de produzir surfactante. Para inalar um volume corrente normal, sua pressão intrapleural terá que ser mais ou menos subatmosférica durante a inspiração em comparação com um indivíduo sadio? *Dica:* ver Figuras 13.13 e 13.16; lembrar-se do efeito do surfactante sobre a tensão superficial.
3. Um paciente adulto de 70 kg é ventilado artificialmente por uma máquina durante uma cirurgia em uma frequência de 20 incursões respiratórias/min e volume corrente de 250 mℓ/respiração. Pressupondo um espaço morto anatômico normal de 150 mℓ, esse paciente está recebendo uma ventilação alveolar adequada? *Dica:* ver Quadro 13.4.
4. Por que uma pessoa que flutua na superfície da água com a face voltada para baixo e respirando através de um tubo de respiração para mergulho aumenta o seu volume corrente e/ou frequência respiratória para manter a ventilação alveolar normal? *Dica:* ver Figura 13.19; considerar a definição de *espaço morto.*
5. Um indivíduo sadio respirando ar ambiente aumenta voluntariamente a ventilação alveolar em duas vezes e continua fazê-lo até alcançar novas pressões gasosas alveolares para o oxigênio e o dióxido de carbono no estado de equilíbrio dinâmico. Esses novos valores são mais altos ou mais baixos do que o normal? *Dica:* ver Figura 13.22.
6. Um indivíduo respirando ar ambiente apresenta uma P_{O_2} alveolar de 105 mmHg e uma P_{O_2} arterial de 80 mmHg. Uma hipoventilação causada, por exemplo, por fraqueza dos músculos respiratórios poderia produzir esses valores: *Dica:* ver Figuras 13.22 e 13.23; lembrar-se do efeito da hipoventilação sobre a ventilação alveolar.
7. As membranas alveolares de um indivíduo sofreram espessamento suficiente para diminuir moderadamente a velocidade de difusão dos gases através delas em qualquer diferença de pressão parcial determinada. Esse indivíduo necessariamente terá uma baixa P_{O_2} arterial em repouso? E durante o exercício? *Dica:* ver a Figura 13.23 e lembrar-se do efeito do espessamento de uma membrana sobre a sua permeabilidade a um gás.
8. Um indivíduo está respirando oxigênio a 100%. Qual será o aumento do conteúdo de oxigênio (em mℓ/ℓ de sangue) do sangue arterial em comparação com indivíduo respirando ar ambiente? *Dica:* ver Figura 13.26.
9. Quais dos seguintes itens apresentam valores mais altos no sangue venoso sistêmico do que sangue arterial sistêmico: P_{CO_2} plasmática, P_{CO_2} dos eritrócitos, concentração plasmática de bicarbonato, concentração de bicarbonato nos eritrócitos, concentração plasmática de íons hidrogênio, concentração de íons hidrogênio dos eritrócitos, concentração eritrocitária de carbamino? *Dica:* ver Figuras 13.30 e 13.31.
10. Se a medula espinal fosse seccionada no local onde ela se une com tronco encefálico, o que ocorreria com a respiração? *Dica:* ver Figura 13.32 e lembrar-se da inervação dos músculos da respiração.
11. Que mistura de gases inspirados leva ao maior aumento da ventilação minuto? *Dica:* ver Quadro 13.9 e Figura 13.40; lembrar-se dos efeitos da hipoxia, hipercapnia e monóxido de carbono sobre a atividade dos quimiorreceptores.
    a. 10% de O_2/5% de CO_2
    b. 100% de O_2/5% de CO_2
    c. 21% de O_2/5% de CO_2
    d. 10% de O_2/0% de CO_2
    e. 0,1% de CO/5% de CO_2
12. Pacientes com diabetes melito tipo 1 não controlado e grave produzem grandes quantidades de determinados ácidos orgânicos. Você consegue prever o padrão de ventilação nesses pacientes e dizer se as P_{O_2} e P_{CO_2} arteriais aumentariam ou diminuiriam? *Dica:* ver Figura 13.39 e considerar a definição de *acidose metabólica.*
13. Por que a inspiração de 100% de O_2 aumenta a P_{O_2} muito mais em um paciente com desequilíbrio de ventilação–perfusão do que em um paciente com derivação anatômica pura? *Dica:* ver Seção 13.8; lembrar-se da diferença em termos de fluxo sanguíneo absoluto para uma área de baixa perfusão, em comparação com uma área sem nenhuma perfusão.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio geral de fisiologia ressaltado em todo este capítulo é o de que *os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física.* Cite alguns exemplos de como esse princípio se aplica à mecânica pulmonar e ao transporte de oxigênio e de dióxido de carbono no sangue.
2. Como a anatomia dos alvéolos e dos capilares pulmonares fornece um exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual *a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela?*
3. Um princípio geral de fisiologia estabelece que *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.* Cite alguns exemplos de fatores que exercem efeitos reguladores opostos

sobre a ventilação alveolar dos seres humanos.

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 13.4 A velocidade de difusão dos gases entre o ar e os capilares pode ser reduzida em consequência de aumento da resistência à difusão (ver as Figuras 4.1 a 4.4 para uma discussão das forças que afetam a difusão).

Figura 13.11 Um tubo é introduzido através da parede torácica dentro do espaço pleural que está agora aumentado. (É necessário efetuar, em primeiro lugar, o reparo do orifício original que provocou o pneumotórax.) Em seguida, aplica-se uma aspiração ao tubo torácico. A pressão negativa diminui a P_{ip} abaixo da P_{atm} e, portanto, aumenta a P_{tp}, resultando em reexpansão do pulmão.

Figura 13.13

	P_{alv}	P_{ip}	P_{tp} ($P_{alv} - P_{ip}$)	Mudança do volume pulmonar
1	0	−4	4	
				P_{tp} está aumentando → volume pulmonar ↑
2	−1	−6	5	
				P_{tp} está aumentando → volume pulmonar ↑
3	0	−7	7	
				P_{tp} está diminuindo → volume pulmonar ↓
4	1	−5	6	
				P_{tp} está diminuindo → volume pulmonar ↓
1	0	−4	4	

Nota: O verdadeiro aumento ou diminuição de volume em mℓ é determinado pela complacência do pulmão (ver Figura 13.16).

Figura 13.16 Teoricamente, qualquer procedimento capaz de aumentar a P_{tp} durante a inspiração irá aumentar o volume pulmonar. Isso pode ser obtido com pressão positiva nas vias respiratórias gerada por ventilação mecânica, que irá aumentar a P_{alv}. Essa abordagem pode funcionar, mas também aumenta o risco de pneumotórax ao induzir o vazamento de ar do pulmão para dentro do espaço intrapleural.

Figura 13.19 O espaço morto anatômico aumentaria em cerca de 251 mℓ (ou 251 cm^3). (O volume do tubo pode ser aproximadamente aquele de um cilindro perfeito [$\pi r^2 h = 3{,}1416 \times 2^2 \times 20$].) Esse grande aumento do espaço morto anatômico diminuiria a ventilação alveolar (ver Quadro 13.5), e seria necessário um aumento do volume corrente para compensação. (Ocorreria também um aumento da resistência das vias respiratórias, que é discutido mais adiante.)

Figura 13.20 As células necessitam de oxigênio para a respiração celular, o que, por sua vez, produz dióxido de carbono como produto metabólico tóxico. Para sustentar a captação efetiva de oxigênio e a remoção efetiva de dióxido de carbono, o oxigênio precisa ser transferido da atmosfera para todas as células e órgãos do corpo, enquanto o dióxido de carbono precisa ser transferido das células para atmosfera. Isso exige um processo de transporte altamente eficiente que envolva a difusão de oxigênio e de dióxido de carbono em sentidos opostos nos pulmões e nas células e o fluxo de massa do sangue que transporta de oxigênio e dióxido de carbono pelo sistema circulatório, dos pulmões para as células e, em seguida, de volta aos pulmões. Esses processos levam a um ganho efetivo de oxigênio (250 mℓ/min em repouso) da atmosfera para consumo nas células e à perda efetiva de dióxido de carbono (200 mℓ/min em repouso) das células para a atmosfera.

Figura 13.23 O aumento do débito cardíaco que ocorre com o exercício aumenta acentuadamente o fluxo sanguíneo pulmonar e diminui o tempo de exposição dos eritrócitos à quantidade aumentada de oxigênio dos alvéolos. Em uma região normal do pulmão, existe um grande fator de segurança, de modo que a ocorrência de um aumento acentuado do fluxo sanguíneo ainda possibilita a captação normal de oxigênio. Entretanto, até mesmo pequenos aumentos na velocidade do fluxo sanguíneo capilar em uma parte enferma do pulmão irão diminuir a captação de oxigênio, devido à perda desse fator de segurança.

Figura 13.29 Menor quantidade de O_2 será liberada no tecido periférico quando o sangue fica exposto a uma P_{CO_2} aumentada e pH diminuído, visto que a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina não irá ser desviada para a direita, como ocorre com o sangue real. Além disso, menor quantidade de O_2 será descarregada nos pulmões à medida que a P_{CO_2} difunde-se do sangue para dentro dos alvéolos, visto que a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina não irá ser desviada para a esquerda, como ocorreria normalmente com a remoção do CO_2 e a diminuição da acidez.

Figura 13.33 A resposta ventilatória à hipoxia da altitude estaria acentuadamente diminuída, e, em consequência, é provável que o indivíduo apresentasse hipoxemia extrema. A retirada dos glomos carotídeos não ajudou no tratamento da asma, e essa abordagem foi abandonada.

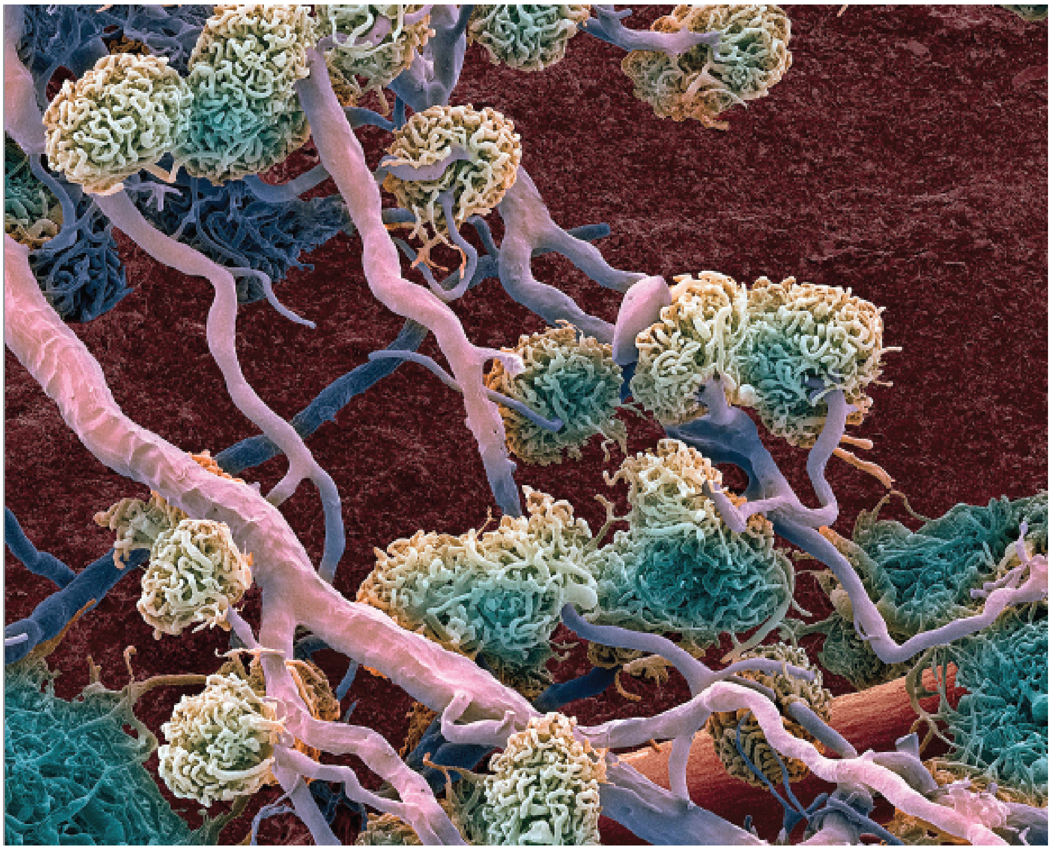
Figura 13.35 É necessário um suprimento adequado de oxigênio para todas as células para a função normal dos órgãos, e a manutenção do fornecimento de oxigênio em situações de captação diminuída de oxigênio nos pulmões constitui um importante reflexo homeostático. A causa mais comum de diminuição da P_{O_2} inspirada é a residência temporária ou permanente do indivíduo em grandes altitudes, onde a pressão atmosférica e, portanto, a P_{O_2} do ar são mais baixas do que ao nível do mar.

Sem uma compensação para a menor P_{O_2} inspirada, a P_{O_2} do sangue arterial pode diminuir para níveis potencialmente fatais. Todos os processos homeostáticos no corpo dependem de um aporte contínuo de energia derivada do calor ou do ATP, e a síntese de ATP requer oxigênio. Os quimiorreceptores arteriais (ver Figura 13.33) podem detectar uma redução da P_{O_2} arterial que resulta da subida do indivíduo em grandes altitudes e aumentam de modo reflexo a ventilação alveolar, de modo a aumentar a captação de oxigênio do ar dentro dos capilares pulmonares para fornecimento ao restante do corpo. A incapacidade de aumentar adequadamente a ventilação alveolar em grandes altitudes pode resultar em consequências prejudiciais, levando à lesão orgânica e até mesmo à morte.

Figura 13.43 Esses receptores podem facilitar o aumento da ventilação alveolar que ocorre durante o exercício, visto que a P_{O_2} da artéria pulmonar irá diminuir, enquanto a P_{CO_2} da artéria pulmonar aumentará.

CAPÍTULO 14

Rins e Regulação da Água e dos Íons Inorgânicos



Glomérulos e vasos sanguíneos associados no rim (micrografia eletrônica de varredura colorida).

A importância das concentrações de eletrólitos na função dos tecidos excitáveis foi explicada em referência aos neurônios (Capítulo 6) e ao músculo (Capítulo 9), bem como na homeostasia do osso (Capítulo 11). No Capítulo 12, foi também analisado como a manutenção da hidratação é importante na função cardiovascular. Por fim, o Capítulo 13 ressaltou a importância do sistema respiratório no controle a curto prazo do equilíbrio acidobásico. Iremos tratar agora da regulação do volume e balanço hídrico corporal e da composição de íons inorgânicos do meio interno. Além disso, este capítulo explica como o sistema urinário elimina produtos de degradação orgânicos do metabolismo e, atuando juntamente com o sistema respiratório, é de importância crítica no controle a longo prazo do equilíbrio acidobásico. Nos seres humanos, o sistema urinário é constituído por todas as estruturas envolvidas na remoção de produtos de degradação solúveis do sangue e na formação da urina; isso inclui os dois rins, os dois ureteres, a bexiga e a uretra. Os rins são os que desempenham as funções mais importantes nesses processos.

A regulação do equilíbrio corporal total de qualquer substância pode ser estudada em termos do conceito de balanço, conforme descrito no Capítulo 1. Teoricamente, uma substância pode aparecer no corpo como resultado de sua ingestão ou de sua síntese como produto do metabolismo. No lado das perdas do equilíbrio, uma substância pode ser excretada do corpo ou pode ser decomposta por meio do metabolismo. Se houver necessidade de manter uma quantidade de qualquer substância no corpo por um determinado período de tempo, as quantidades totais ingeridas e produzidas precisam ser iguais às quantidades totais excretadas e metabolizadas. Os reflexos que alteram a excreção através da urina constituem os principais mecanismos que regulam os equilíbrios corporais da água e de muitos dos íons inorgânicos que determinam as propriedades do líquido extracelular. Os valores típicos das concentrações extracelulares desses íons foram apresentados no Quadro 4.1. Em primeiro lugar, iremos descrever os princípios gerais da função renal e, em seguida, aplicar essa informação para o modo pelo qual os rins processam substâncias específicas, como Na^+, H_2O, H^+ e K^+, e participam nos reflexos que regulam essas sustâncias.

À medida que for lendo sobre a estrutura, a função e o controle dos rins, são encontrados muitos exemplos dos princípios gerais de fisiologia que foram delineados no Capítulo 1. A regulação da excreção de produtos de degradação metabólicos, bem como a capacidade dos rins de recuperar os íons e moléculas orgânicas necessários que de outro modo seriam perdidos no

processo, constitui uma característica fundamental do princípio geral de fisiologia, segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência; a falha da função renal não apenas provoca o acúmulo de produtos de degradação tóxicos no corpo, como também pode levar a uma perda de íons e nutrientes importantes (como glicose e aminoácidos) na urina. Outro princípio geral de fisiologia – de que as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, atuando frequentemente em oposição – é aparente no sistema renal. Um exemplo é o controle da taxa de filtração dos rins. O princípio geral de fisiologia de que ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares também se aplica a este capítulo – conforme já assinalado, o equilíbrio corporal total de nutrientes e íons importantes é controlado de maneira precisa pelos rins sadios. Por fim, a unidade funcional do rim – o néfron – e os vasos sanguíneos a ele associados são exemplos elegantes do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela; forma e função estão indissociavelmente interligadas. ■

Seção A ■ Princípios Básicos de Fisiologia Renal

14.1 Funções renais

O adjetivo **renal** significa "pertencente ao rim". Os rins processam a porção plasmática do sangue, removendo substâncias dela e, em alguns casos, adicionando-lhe substâncias. Ao fazê-lo, os rins desempenham uma variedade de funções, que estão resumidas no **Quadro 14.1**.

Em primeiro lugar, os rins desempenham uma função central na regulação da concentração de água, composição de íons inorgânicos, equilíbrio acidobásico e volume de líquido do meio interno. Realizam essas funções ao excretar uma quantidade exatamente suficiente de água e íons inorgânicos para manter as quantidades dessas substâncias no corpo, dentro de uma faixa estreita. Por exemplo, ao aumentar o consumo de NaCl (conhecido comumente como sal de cozinha), os rins aumentam a quantidade excretada de Na^+ e de Cl^- para igualar a ingestão. Por outro lado, se não houver Na^+ e Cl^- em quantidades suficientes no organismo, os rins irão reduzir a excreção desses íons.

Em segundo lugar, os rins excretam produtos de degradação metabólica na urina tão rapidamente quanto eles são produzidos. Isso impede o acúmulo, no corpo, de produtos de degradação, que podem ser tóxicos. Esses produtos de degradação metabólica incluem a **ureia**, proveniente do catabolismo das proteínas, o **ácido úrico** dos ácidos nucleicos, a **creatinina** da creatina muscular, os produtos finais da degradação da hemoglobina (que conferem à urina grande parte de sua coloração) e muitos outros.

Uma terceira função dos rins consiste na excreção urinária de algumas substâncias químicas estranhas – como drogas, pesticidas e aditivos alimentares – e seus metabólitos.

Uma quarta função é a gliconeogênese. Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir dos aminoácidos e de outros precursores e a liberam na corrente sanguínea (ver Figura 3.49).

Por fim, os rins atuam como glândulas endócrinas, liberando pelo menos dois hormônios: a eritropoetina (descrita no Capítulo 12) e a 1,25-di-hidroxivitamina D (descrita no Capítulo 11). Os rins também secretam uma enzima, a renina, que é importante no controle da pressão arterial e no equilíbrio do sódio (descrito mais adiante, neste capítulo).

14.2 Estrutura dos rins e do sistema urinário

Os dois rins localizam-se na parte posterior da parede abdominal, mas não verdadeiramente dentro da cavidade abdominal. São de localização retroperitoneal, o que significa que estão exatamente atrás do peritônio, o revestimento dessa cavidade. A urina flui dos rins pelos **ureteres** até a **bexiga** e, em seguida, é eliminada pela **uretra** (**Figura 14.1**). Os principais componentes estruturais do rim estão ilustrados em corte transversal na **Figura 14.2**. A superfície do rim que apresenta uma reentrância é denominada hilo, através do qual passam os vasos sanguíneos que perfundem (**artéria renal**) e que drenam (**veia renal**) os rins. Os nervos que inervam o rim e o tubo que drena a urina dos rins (ureter) também passam através do hilo. O ureter é formado a partir dos **cálices**, que consistem em estruturas em formato de funil que drenam a urina a **pelve renal**, a partir da qual a urina entra no ureter. Observe também que o rim é envolvido por uma cápsula protetora constituída de tecido conjuntivo. O rim é dividido em um **córtex renal** externo e **medula renal** interna, que serão descritos posteriormente de modo mais detalhado. A conexão entre o ápice da medula e o cálice é denominada **papila**.

Quadro 14.1	Funções dos rins.
I.	Regulação da água, do equilíbrio de íons inorgânicos e do equilíbrio acidobásico (em cooperação com os pulmões; Capítulo 13)
II.	Remoção de produtos de degradação metabólicos do sangue e sua excreção na urina
III.	Remoção de substâncias químicas estranhas do sangue e sua excreção na urina
IV.	Gliconeogênese
V.	Produção de hormônios/enzimas:
	A. Eritropoetina, que controla a produção dos eritrócitos (Capítulo 12)
	B. Renina, uma enzima que controla a formação de angiotensina, que influencia a pressão arterial e o equilíbrio do sódio (neste capítulo)

C.	Conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, que influencia o equilíbrio do cálcio (Capítulo 11)

Cada rim contém aproximadamente 1 milhão de unidades funcionais semelhantes, denominadas **néfrons**. Cada néfron consiste em (1) um componente de filtração inicial, denominado **corpúsculo renal**, e (2) um **túbulo**, que se estende a partir do corpúsculo renal (**Figura 14.3A**). O túbulo renal é um cilindro muito estreito, repleto de líquido, constituído por uma única camada de células epiteliais que repousam sobre uma membrana basal. As células epiteliais diferem na sua estrutura e função ao longo da extensão do túbulo, e, atualmente, são reconhecidos pelo menos oito segmentos distintos (**Figura 14.3B**). Entretanto, é habitual reunir dois ou mais segmentos tubulares contíguos quando se discute a função renal, e seguiremos essa prática.

O corpúsculo renal forma um filtrado a partir do sangue, que é desprovido de células, de polipeptídios maiores e de proteínas. Em seguida, esse filtrado deixa o corpúsculo renal e entra no túbulo. À medida que ele flui através do túbulo, substâncias são acrescentadas ou removidas dele. Por fim, o líquido remanescente no final de cada néfron combina-se nos ductos coletores e sai dos rins na forma de urina.

Examinaremos em primeiro lugar a anatomia dos corpúsculos renais – os filtros. O corpúsculo renal é um exemplo clássico do princípio geral de fisiologia, segundo o qual a estrutura é um determinante da função. Não apenas os numerosos capilares em cada corpúsculo aumentam acentuadamente a área de superfície para a filtração dos produtos de degradação a partir do plasma, como também a sua estrutura cria uma peneira eficiente para a ultrafiltração do plasma. Cada corpúsculo renal contém um tufo compacto de alças capilares interconectadas, denominado **glomérulo** ou **capilares glomerulares** (Figura 14.3 e **Figura 14.4A**). Cada glomérulo é suprido com sangue por uma arteríola, denominada **arteríola aferente**. O glomérulo faz protrusão para dentro de uma cápsula contendo líquido, denominada **cápsula de Bowman**. A combinação de um glomérulo e de uma cápsula de Bowman constitui um corpúsculo renal. À medida que o sangue flui através do glomérulo, cerca de 20% do plasma são filtrados na cápsula de Bowman. Em seguida, o sangue remanescente deixa o glomérulo pela **arteríola eferente**.

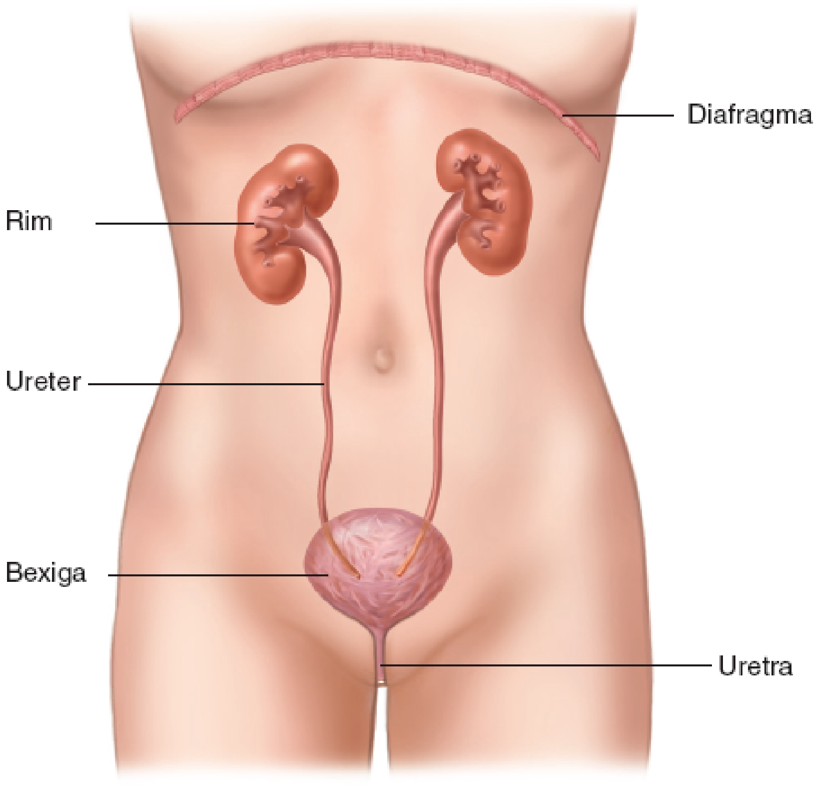


Figura 14.1 Sistema urinário na mulher. No homem, a uretra passa pelo pênis (Capítulo 17). O diafragma é mostrado para orientação.

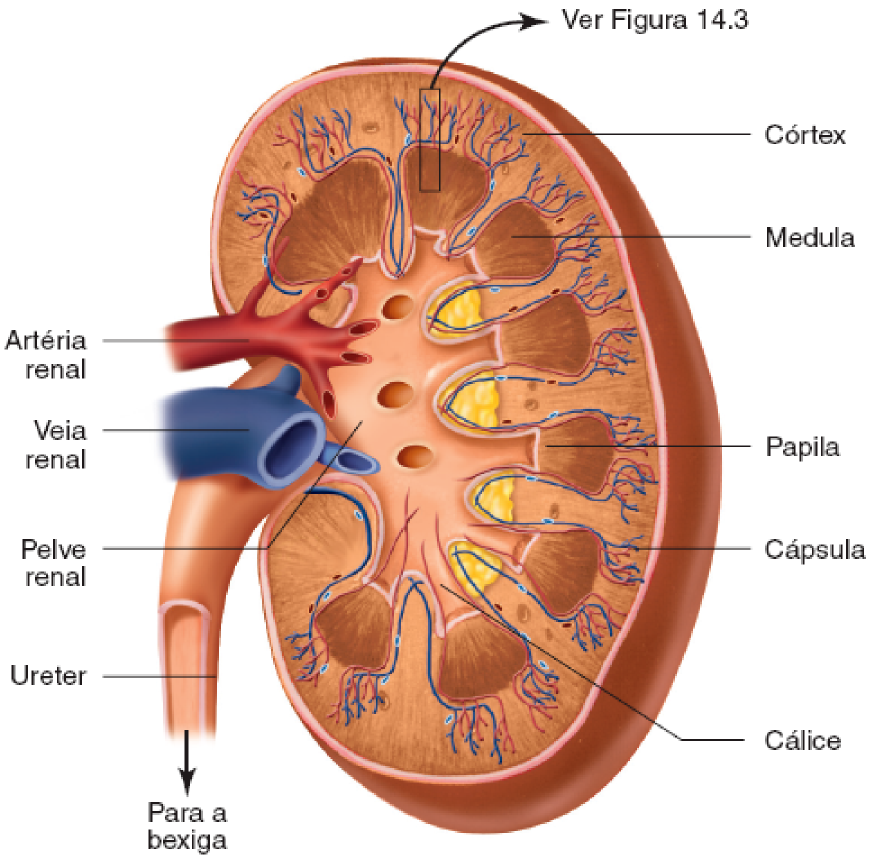
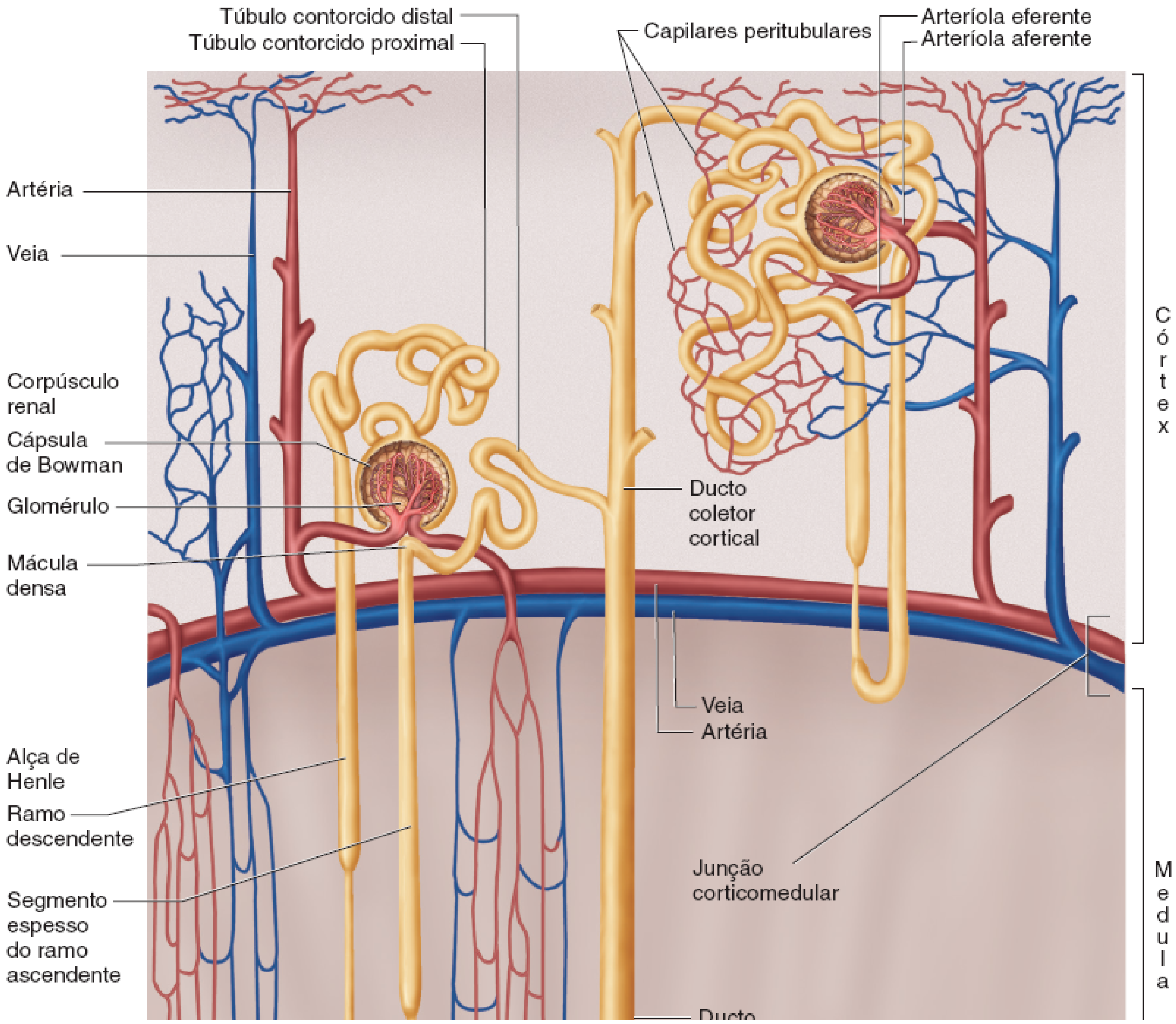


Figura 14.2 Principais componentes estruturais do rim. A parte externa do rim é o córtex, enquanto a parte interna é a medula. A artéria renal entra pelo hilo, enquanto a veia renal e o ureter saem através dele (não indicado).



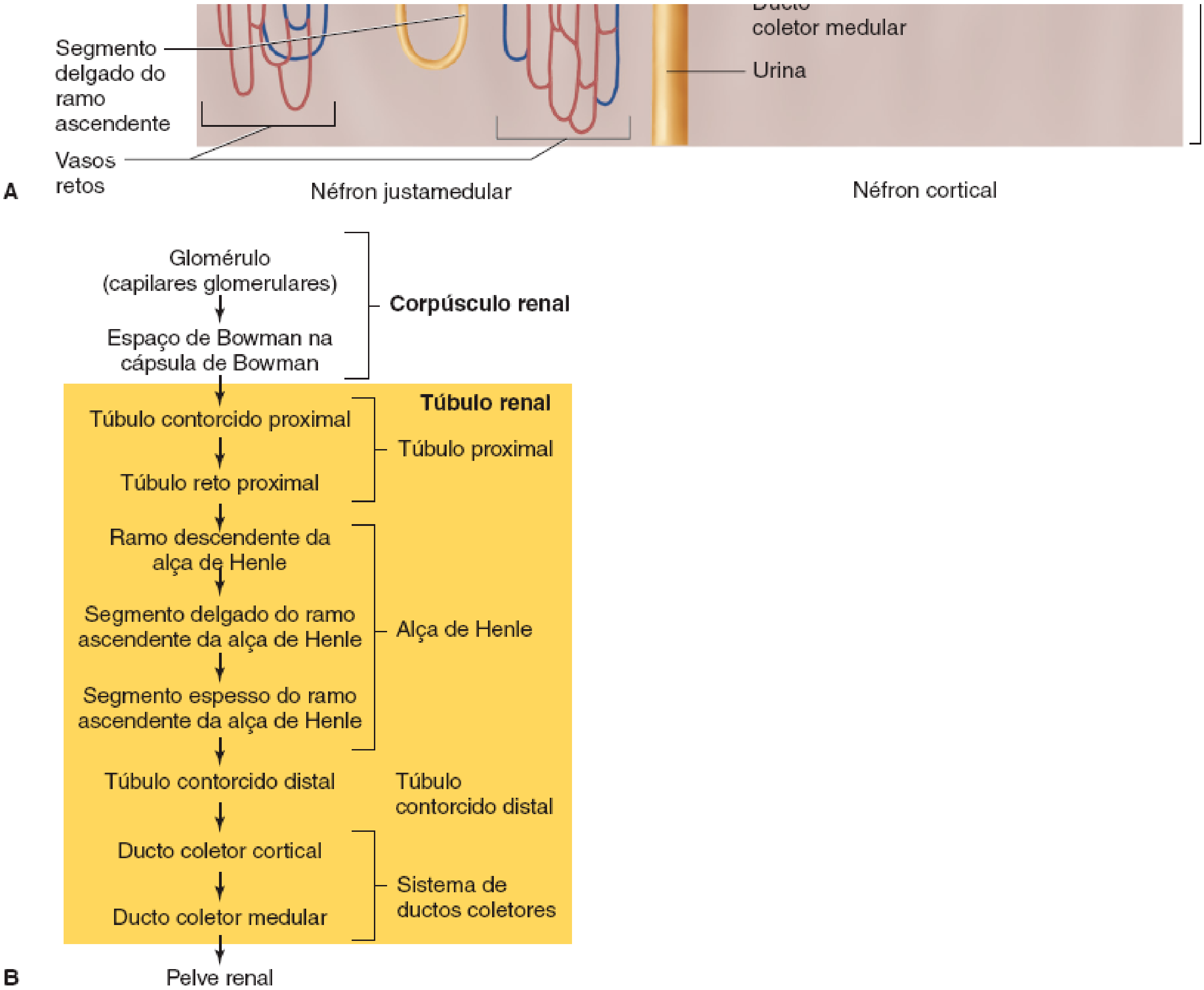
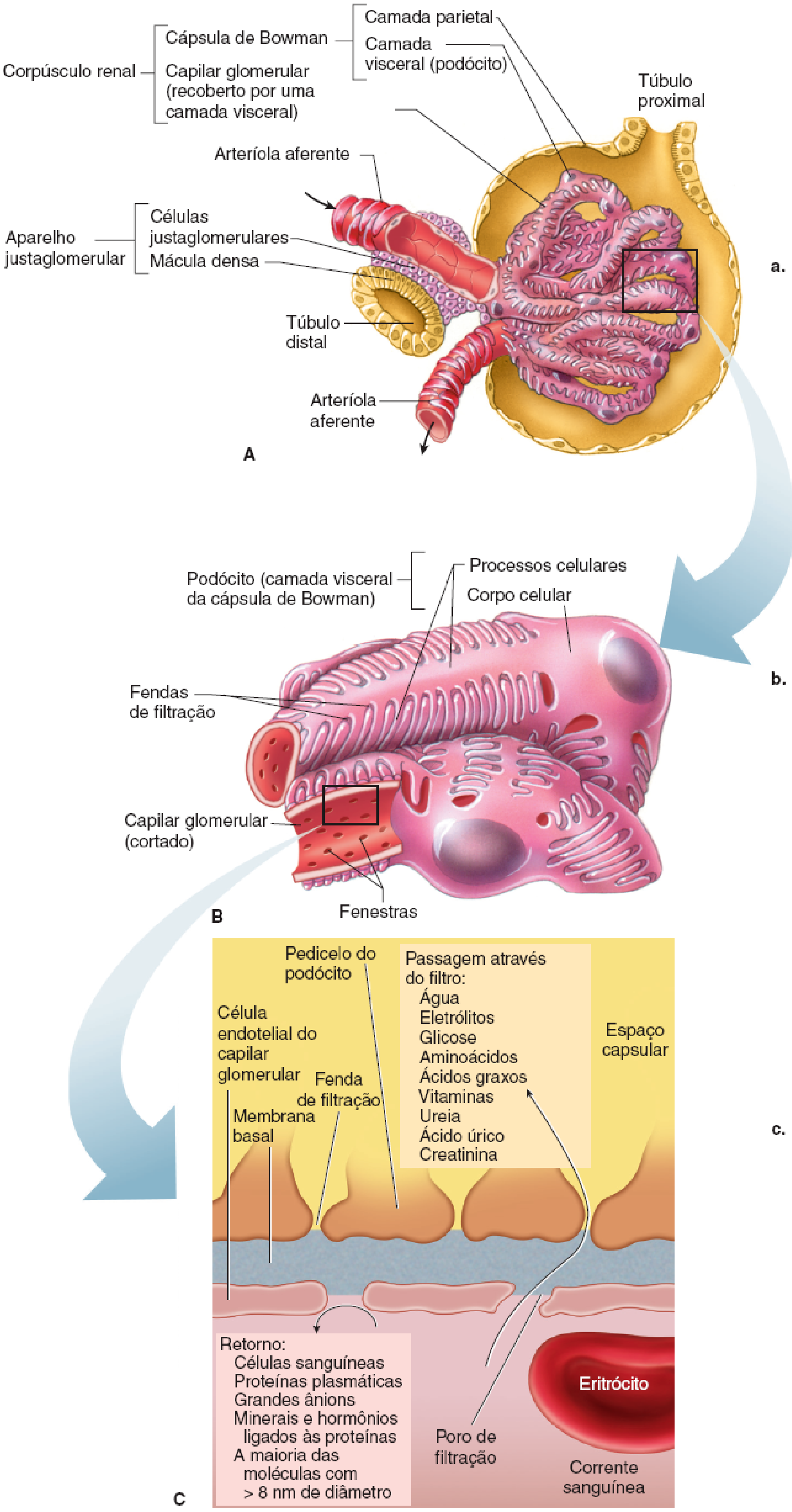


Figura 14.3 Estrutura básica de um néfron e do sistema de ductos coletores. **A.** Organização anatômica. A mácula densa não é um segmento distinto, porém uma placa de células no ramo ascendente da alça de Henle, onde a alça passa entre as arteríolas que suprem o seu corpúsculo renal de origem. O córtex é o local onde se localizam todos os corpúsculos renais. Na medula, as alças de Henle e os ductos coletores seguem um trajeto paralelo entre si. Os ductos coletores medulares drenam na pelve renal. São mostrados dois tipos de néfrons – os néfrons justamedulares, que possuem alças de Henle longas que penetram profundamente na medula, e os néfrons corticais, que apresentam alças de Henle curtas (ou nenhuma). Observe que as arteríolas eferentes dos néfrons justamedulares dão origem a capilares longos em alça, denominados vasos retos, enquanto as arteríolas eferentes dos néfrons corticais dão origem a capilares peritubulares. Não são mostrados (para maior clareza) os capilares peritubulares que circundam as porções dos túbulos dos néfrons justamedulares localizados no córtex. Esses capilares peritubulares originam-se principalmente de outros néfrons corticais. **B.** Segmentos consecutivos do néfron. Todos os segmentos na área amarela constituem partes do túbulo renal; os termos à direita dos colchetes são comumente usados para vários segmentos consecutivos.



a. O sangue flui para dentro do glomérulo através das arteríolas aferentes e deixa o glomérulo através das arteríolas eferentes. O túbulo proximal sai da cápsula de Bowman.

b. Os podócitos da cápsula de Bowman circundam os capilares. As fendas de filtração entre os podócitos possibilitam a passagem de líquido para dentro da cápsula de Bowman. O glomérulo é composto de endotélio capilar que é fenestrado. As células endoteliais são circundadas por uma membrana basal.

c. As substâncias no sangue são filtradas através dos poros capilares entre as células endoteliais (camada única). Em seguida, o filtrado passa através da membrana basal e das fendas de filtração entre os pedicelos (também denominados processos podálicos) e entra no espaço capsular. A partir desse local, o filtrado é transportado até o lúmen do túbulo contorcido proximal.

Figura 14.4 Corpúsculo renal. **A.** Anatomia do corpúsculo renal. **B.** Vista detalhada dos podócitos e capilares. **C.** Membrana de filtração glomerular.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que ocorreria se um número significativo de capilares glomerulares fosse obstruído, como pode ocorrer em um indivíduo com níveis de glicemia muito altos durante um longo período de tempo (como pode ser observado no diabetes melito sem tratamento)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Uma maneira de visualizar as relações dentro do corpúsculo renal é imaginar um punho frouxamente cerrado – o glomérulo – empurrado para dentro de um balão – a cápsula de Bowman. A parte da cápsula de Bowman em contato com o glomérulo é empurrada para dentro, porém não estabelece contato com o lado oposto da cápsula. Por conseguinte, existe um espaço contendo líquido, denominado **espaço de Bowman**, dentro da cápsula. Um líquido desprovido de proteína é filtrado do glomérulo para dentro desse espaço.

O sangue no glomérulo é separado do líquido no espaço de Bowman por uma barreira de filtração, que consiste em três camadas (**Figura 14.4B, C**). Essas camadas incluem: (1) o endotélio capilar formado por uma camada única de células, (2) uma camada proteinácea não celular de membrana basal (também denominada *lâmina basal*) entre o endotélio e a camada seguinte e (3) o revestimento epitelial da cápsula de Bowman formado por uma única camada de células. As células epiteliais nessa região, denominadas **podócitos**, são muito diferentes das células achatadas simples que revestem o restante da cápsula de Bowman (a parte do "balão" que não está em contato com o "punho"). Essas células exibem uma estrutura semelhante a um polvo, devido à presença de um grande número de extensões ou pedicelos. O líquido é inicialmente filtrado através das células endoteliais; em seguida, através da membrana basal; e, por fim, entre os pedicelos dos podócitos.

Além das células endoteliais capilares e dos podócitos, **células mesangiais** – um terceiro tipo de célula – consistem em células musculares lisas modificadas, que circundam as alças capilares glomerulares, mas que não constituem parte da via de filtração. Sua função será descrita adiante.

O segmento do túbulo que drena a cápsula de Bowman é o **túbulo proximal**, que compreende o túbulo contorcido proximal e o túbulo reto proximal, mostrados na Figura 14.3B. A porção seguinte do túbulo é **alça de Henle**, uma alça bem definida em formato de grampo de cabelo, que consiste em um **ramo descendente** proveniente do túbulo proximal e em um **ramo ascendente**, que leva ao segmento tubular seguinte, o **túbulo contorcido distal**. O líquido flui do túbulo contorcido distal para dentro do **sistema de ductos coletores**, constituído pelo **ducto coletor cortical**, e em seguida, pelo **ducto coletor medular**. As razões dos termos *cortical* e *medular* ficarão evidentes em breve.

Da cápsula de Bowman até o início do sistema dos ductos coletores, cada néfron é totalmente separado dos outros. Essa separação termina quando múltiplos ductos coletores corticais se unem. O resultado de fusões adicionais a partir desse ponto em diante consiste na drenagem da urina para dentro da cavidade central do rim, a pelve renal, através de várias centenas de grandes ductos coletores medulares. A pelve renal é contínua com o ureter que drena para a bexiga a partir daquele rim (ver Figura 14.2).

Existem diferenças regionais importantes no rim (ver Figuras 14.2 e 14.3). A porção externa é o córtex renal, e a porção interna, a medula renal. O córtex contém todos os corpúsculos renais. As alças de Henle estendem-se do córtex por distâncias variáveis para dentro da medula. Os ductos coletores medulares passam através da medula em seu percurso para a pelve renal.

Em todo o seu comprimento, a parte de cada túbulo no córtex é circundada por capilares, denominados **capilares peritubulares**. Observe que mencionamos agora dois conjuntos de capilares nos rins – os capilares glomerulares (glomérulos) e os capilares peritubulares. Dentro de cada néfron, os dois conjuntos de capilares estão conectados entre si por uma arteríola eferente, o vaso pelo qual o sangue deixa o glomérulo (ver Figura 14.3 e Figura 14.4A). Por conseguinte, a circulação renal é muito singular, visto que ela inclui *dois* conjuntos de arteríolas, e *dois* conjuntos de capilares. Após suprir os túbulos com sangue, os capilares peritubulares unem-se em seguida para formar as veias através das quais o sangue deixa o rim.

Existem dois tipos de néfrons (ver Figura 14.3A). Cerca de 15% dos néfrons são **justamedulares**, o que significa que o corpúsculo renal encontra-se na parte do córtex mais próxima da junção corticomedular. As alças de Henle desses néfrons mergulham profundamente na medula e, como veremos, são responsáveis pela geração de um gradiente osmótico na medula responsável pela reabsorção de água. Em estreita proximidade dos néfrons justamedulares, existem capilares longos, conhecidos como **vasos retos**, que também formam alças profundamente na medula e, em seguida, retornam à junção corticomedular. Os néfrons são, em sua maioria, **corticais**, o que significa que seus corpúsculos renais estão localizados no córtex externo, e as alças de Henle não penetram profundamente na medula. Com efeito, alguns néfrons corticais carecem de alça de Henle; esses néfrons estão envolvidos na reabsorção e na secreção, porém não contribuem para o interstício medular hipertônico descrito posteriormente neste capítulo.

Outro detalhe anatômico envolvendo tanto o túbulo quanto as arteríolas é importante. Próximo à sua extremidade, o ramo ascendente de cada alça de Henle passa entre as arteríolas aferente e eferente do néfron da própria alça (ver Figura 14.3). Neste ponto, existe uma placa de células na parede do ramo ascendente quando passa a constituir o túbulo contorcido distal, denominado **mácula densa**, e a parede da arteríola aferente contém células secretoras, conhecidas como **células justaglomerulares (JG)**. A combinação da mácula densa com as células justaglomerulares é conhecida como **aparelho justaglomerular (AJG)** (ver Figura 14.4A e **Figura 14.5**). Conforme descrito adiante, o AJG desempenha funções importantes na regulação dos íons e do balanço hídrico e produção de fatores que controlam a pressão arterial.

14.3 Processos renais básicos

A formação da urina começa com a filtração do plasma a partir dos capilares glomerulares para dentro do espaço de Bowman. Esse processo é denominado **filtração glomerular**, e o filtrado é conhecido como **filtrado glomerular**. É desprovido de células e, à exceção das proteínas maiores, contém todas as substâncias do plasma praticamente nas mesmas concentrações. Esse tipo de filtrado, no qual só aparecem solutos de baixo peso molecular, é também denominado *ultrafiltrado*.

Durante a sua passagem pelos túbulos, a composição do filtrado é alterada pelo movimento das substâncias dos túbulos para dentro dos capilares peritubulares e vice-versa (Figura 14.6). Quando a direção do movimento ocorre do lúmen tubular para o plasma dos capilares peritubulares, o processo é denominado **reabsorção tubular** ou, simplesmente, reabsorção. O movimento que ocorre no sentido oposto – isto é, do plasma peritubular para o lúmen tubular – é denominado **secreção tubular** ou, simplesmente, secreção. A secreção tubular também é utilizada para indicar o movimento de um soluto do interior da célula para o lúmen nos casos em que as próprias células tubulares renais produzem a substância.

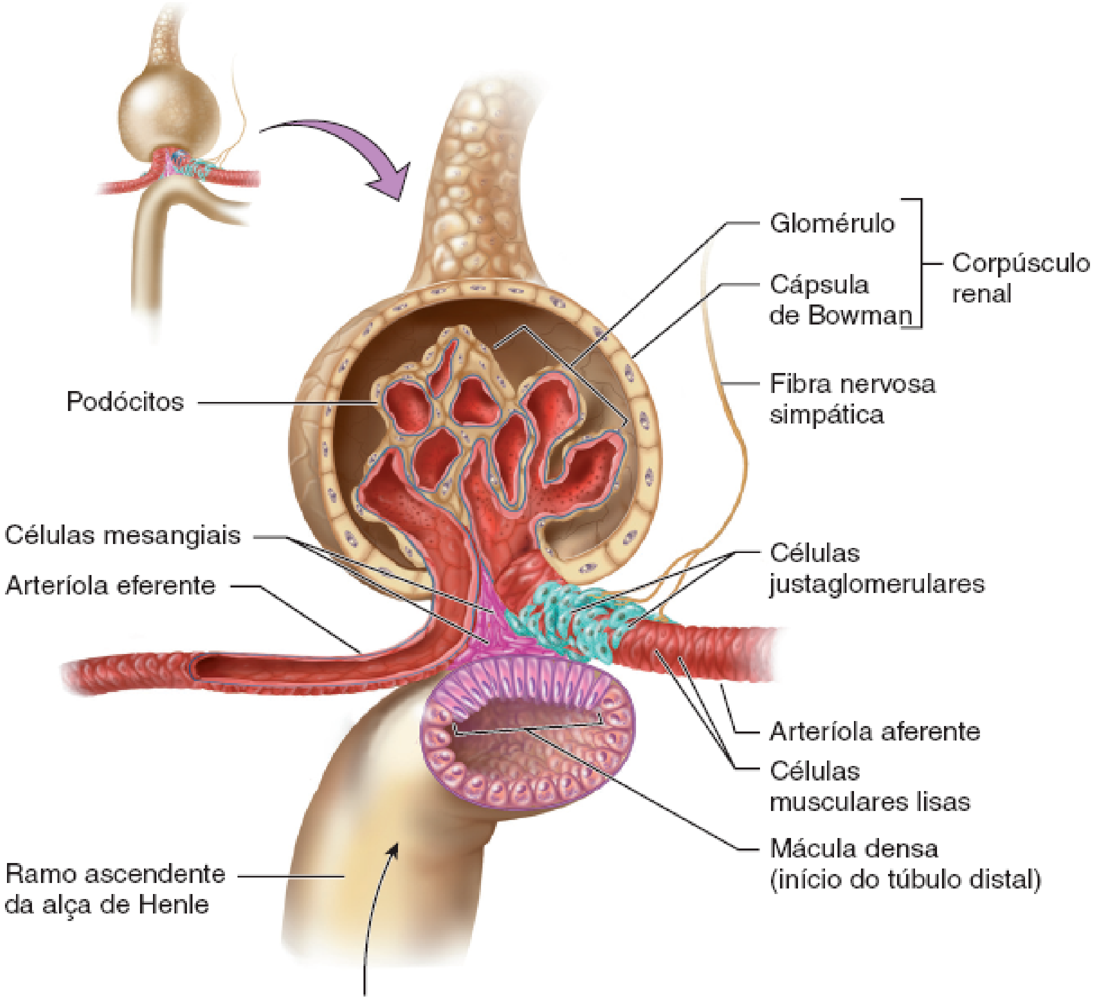


Figura 14.5 Aparelho justaglomerular.

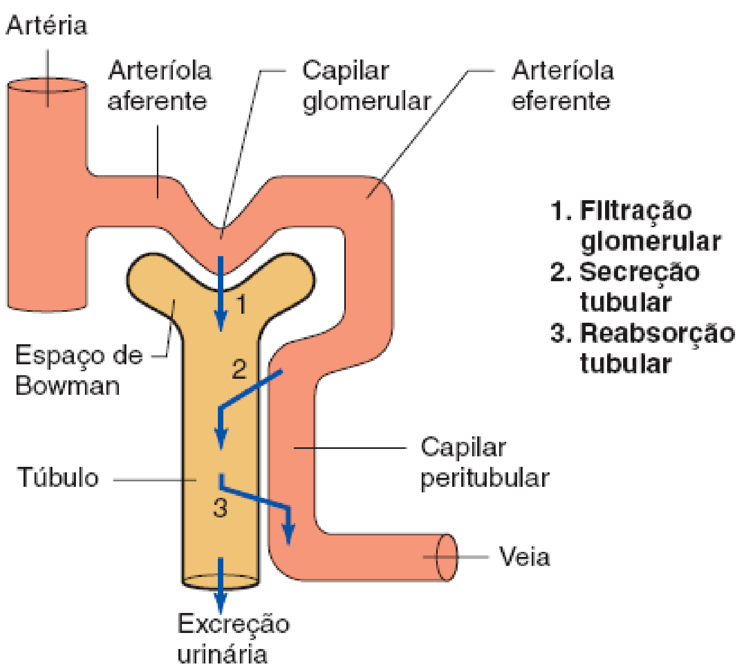


Figura 14.6 Os três componentes básicos da função renal. Esta figura ilustra apenas os *sentidos* da reabsorção e da secreção, e não os locais específicos nem a ordem de sua ocorrência. Dependendo da substância específica, podem ocorrer reabsorção e secreção em vários

locais ao longo do túbulo.

Para resumir, uma substância pode entrar no túbulo e ser excretada na urina por filtração glomerular ou secreção tubular ou por ambos os processos. Entretanto, uma vez dentro do túbulo, a substância não precisa ser excretada, mas pode sofrer reabsorção parcial ou completa. Por conseguinte, a quantidade de qualquer substância excretada na urina é igual à quantidade filtrada mais a quantidade secretada, menos a quantidade reabsorvida.

$$\text{Quantidade excretada} = \text{Quantidade filtrada} + \text{Quantidade secretada} - \text{Quantidade reabsorvida}$$

É importante ressaltar que nem todos esses processos – filtração, secreção e reabsorção – aplicam-se a todas as substâncias. Por exemplo, solutos importantes, como a glicose, sofrem reabsorção completa, enquanto as toxinas são, em sua maioria, secretadas e não reabsorvidas.

Para ressaltar os princípios gerais da função renal, a **Figura 14.7** ilustra o processamento renal de três substâncias hipotéticas que poderiam ser encontradas no sangue. Cerca de 20% do plasma que entra nos capilares glomerulares são filtrados no espaço de Bowman. Esse filtrado, que contém X, Y e Z nas mesmas concentrações do que no plasma capilar, entra no túbulo proximal e começa a fluir pelo restante do túbulo. Simultaneamente, os 80% restantes do plasma, que contêm X, Y e Z, deixam os capilares glomerulares por meio da arteríola eferente e entram nos capilares peritubulares.

Suponhamos que o túbulo seja capaz de secretar 100% da substância X que está no capilar peritubular para dentro do lúmen tubular, mas não pode reabsorvê-la. Por conseguinte, por meio da combinação de filtração e secreção tubular, o plasma que originalmente entrou na artéria renal é depurado de toda substância X, que deixa o corpo através da urina. Logicamente, isso tende a ser o padrão de processamento renal das substâncias estranhas, que são potencialmente prejudiciais ao organismo.

Por outro lado, suponhamos que o túbulo possa reabsorver, mas não secretar as substâncias Y e Z. A quantidade de reabsorção de Y é moderada, de modo que parte do material filtrado não sofre reabsorção e escapa do corpo. Entretanto, no caso da substância Z, o mecanismo reabsortivo é tão poderoso que toda a substância Z filtrada é reabsorvida de volta para o plasma. Por conseguinte, não ocorre perda de nenhuma substância Z do corpo. Assim, para substância Z, os processos de filtração e de reabsorção anularam-se um ao outro, e o resultado final é como se a substância Z nunca tivesse entrado no rim. Mais uma vez, é lógico pressupor que a retenção da substância Y seja importante, porém exige manutenção dentro de uma faixa homeostática; a substância Z é presumivelmente muito importante para a saúde e, portanto, sofre reabsorção completa.

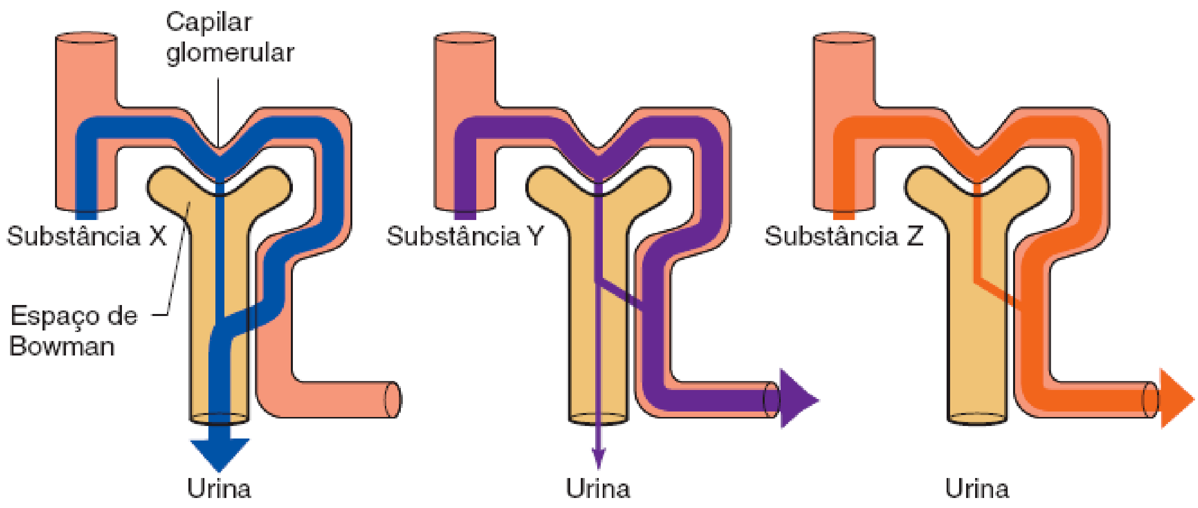


Figura 14.7 Processamento renal de três substâncias filtradas hipotéticas, X, Y e Z. A substância X é filtrada e secretada, mas não reabsorvida. A substância Y é filtrada, e uma fração é, em seguida, reabsorvida. A substância Z é filtrada e sofre reabsorção completa. A espessura de cada linha nesse exemplo hipotético sugere a magnitude do processo.

Uma combinação específica de filtração, reabsorção tubular e secreção tubular aplica-se a cada substância no plasma. O ponto crítico é que, para muitas substâncias, as taxas com que os processos ocorrem estão sujeitas a controle fisiológico. Ao desencadear alterações nas taxas de filtração, reabsorção ou secreção toda vez que a quantidade de uma substância no organismo estiver acima ou abaixo dos limites normais, mecanismos homeostáticos podem regular o equilíbrio corporal da substância. Por exemplo, considere o que ocorre quando um indivíduo normalmente hidratado ingere uma quantidade de água maior que o habitual. Dentro de 1 a 2 h, todo o excesso de água é excretado na urina, em parte como resultado de um aumento da filtração, porém principalmente em consequência de diminuição da reabsorção tubular de água. Nesse exemplo, os rins são os órgãos efetores de um processo homeostático que mantém a água corporal total dentro de limites muito estreitos.

Embora a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular sejam os três processos renais básicos, um quarto processo – o metabolismo pelas células tubulares – também é importante para algumas substâncias. Em alguns casos, as células tubulares renais removem substâncias do sangue ou do filtrado glomerular e as metabolizam, resultando em seu desaparecimento

do corpo. Em outras circunstâncias, as células *produzem* substâncias e as adicionam ou ao sangue ou ao líquido tubular; as mais importantes dessas substâncias são, como veremos, o NH_4^+ (íon amônio), H^+ e HCO_3^-.

Em resumo, pode-se avaliar o processamento renal normal de qualquer substância específica ao formular uma série de perguntas:

- Qual é o grau de filtração da substância no corpúsculo renal?
- A substância é reabsorvida?
- A substância é secretada?
- Que fatores regulam as quantidades filtradas, reabsorvidas ou secretadas?
- Quais são as vias para alterar a excreção renal da substância, de modo a manter o equilíbrio corporal estável?

Filtração glomerular

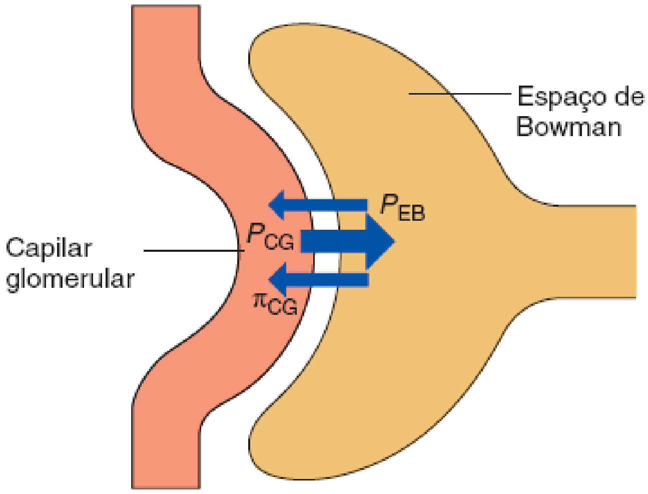
Conforme assinalado anteriormente, o filtrado glomerular – isto é, o líquido no espaço de Bowman – normalmente não contém células, porém contém todas as substâncias plasmáticas, exceto as proteínas, praticamente nas mesmas concentrações que as do plasma. Isso se deve ao fato de a filtração glomerular ser um processo de fluxo de massa, em que a água e todas as substâncias de baixo peso molecular (incluindo os peptídios menores) movem-se em conjunto. A maior parte das proteínas plasmáticas – as albuminas e as globulinas – é excluída do filtrado nos rins saudáveis. Um motivo para sua exclusão é que os corpúsculos renais restringem o movimento dessas substâncias de alto peso molecular. Um segundo motivo é que as vias de filtração nas membranas corpusculares possuem carga elétrica negativa, de modo que elas se opõem ao movimento dessas proteínas plasmáticas, cuja maioria também tem carga elétrica negativa.

As únicas exceções à generalização de que todas as substâncias plasmáticas não proteicas apresentam as mesmas concentrações no filtrado glomerular e no plasma são constituídas por determinadas substâncias de baixo peso molecular que, de outro modo, seriam filtráveis, mas que estão ligadas às proteínas plasmáticas e que, portanto, não são filtradas. Por exemplo, a metade do cálcio plasmático ligado às proteínas plasmáticas e praticamente todos os ácidos graxos do plasma que estão ligados às proteínas plasmáticas não são filtrados.

Forças envolvidas na filtração. Mais uma vez, retornaremos ao princípio geral de fisiologia, segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física; a importância das forças físicas é essencial para compreender os processos fundamentais da homeostasia. Conforme discutido no Capítulo 12, a filtração através dos capilares é determinada por forças de Starling que se opõem. Revendo, as forças de Starling são (1) a diferença de pressão de pressão hidrostática através da parede capilar, que favorece a filtração, e (2) a diferença da concentração de proteínas através da parede, que cria uma força osmótica que se opõe à filtração (ver Figura 12.45).

Isso também se aplica aos capilares glomerulares, conforme resumido na **Figura 14.8**. A pressão arterial nos capilares glomerulares – a pressão hidrostática capilar glomerular (P_{CG}) – é uma força que favorece a filtração. O líquido no espaço de Bowman exerce uma pressão hidrostática (P_{EB}), que se opõe a essa filtração. Outra força de oposição é a força osmótica (o_{CG}), que resulta da presença de proteínas no plasma capilar glomerular. Convém lembrar que habitualmente não há nenhuma proteína no filtrado do espaço de Bowman, devido à estrutura singular das áreas de filtração no glomérulo, de modo que a força osmótica no espaço de Bowman (u_{EB}) é igual a zero. A distribuição desigual de proteína faz com que a concentração de água no plasma seja ligeiramente inferior à do líquido no espaço de Bowman, e essa diferença na concentração de água favorece o movimento de líquido por osmose do espaço de Bowman para dentro dos capilares glomerulares – isto é, opõe-se à filtração glomerular.

Observe que, na Figura 14.8, o valor fornecido para essa força osmótica – 29 mmHg – é ligeiramente mais alto do que o valor – 28 mmHg – para a força osmótica fornecido no Capítulo 12 para o plasma em todas as artérias e capilares não renais. A razão é que, diferentemente da situação observada em outras partes do corpo, uma quantidade de água suficiente é filtrada dos capilares glomerulares, de modo que a proteína que permanece no plasma torna-se ligeiramente mais concentrada do que no plasma arterial. Em contrapartida, nos outros capilares, ocorre pouca filtração de água, e a concentração de proteína nos capilares permanece essencialmente inalterada em relação a seu valor no plasma arterial. Em outras palavras, diferentemente da situação observada em outros capilares, a concentração plasmática de proteína e, portanto, a força osmótica aumentam desde o início até o final dos capilares glomerulares. O valor apresentado na Figura 14.8 para a força osmótica é o valor médio ao longo da extensão dos capilares.



Forças	mmHg
Favorecendo a filtração:	
Pressão arterial no capilar glomerular (P_{CG})	60
Opondo-se à filtração:	
Pressão do líquido no espaço de Bowman (P_{EB})	15
Força osmótica devido à proteína no plasma (π_{CG})	29
Pressão de filtração glomerular efetiva = $P_{CG} - P_{EB} - \pi_{CG}$	16

Figura 14.8 Forças envolvidas na filtração glomerular. O símbolo π indica a força osmótica, devido à presença de proteína no plasma capilar glomerular. (*Nota:* A concentração de proteína no espaço de Bowman é tão baixa que $_{EB}$, uma força que favoreceria a filtração, é considerada zero.)

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual seria o efeito de um aumento no nível plasmático de albumina (a proteína plasmática mais abundante) sobre a taxa de filtração glomerular (TFG)?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Para resumir, a **pressão de filtração glomerular efetiva** é a soma de três forças relevantes:

$$\text{Pressão de filtração glomerular efetiva} = P_{CG} - P_{EB} - {}_{CG}$$

Normalmente, a pressão de filtração efetiva é positiva, visto que a pressão hidrostática capilar glomerular (P_{CG}) é maior do que a soma da pressão hidrostática no espaço de Bowman (P_{EB}) e a força osmótica que se opõe à filtração $()_{CG}$). A pressão de filtração glomerular efetiva inicia a formação de urina, ao forçar um filtrado de plasma essencialmente desprovido de proteína para fora do glomérulo e para dentro do espaço de Bowman e, em seguida, ao longo do túbulo em direção à pelve renal.

Taxa de filtração glomerular. O volume de líquido filtrado a partir dos glomérulos para dentro do espaço de Bowman por unidade de tempo é conhecido como **taxa de filtração glomerular (TFG)**. A TFG é determinada não apenas pela pressão de filtração efetiva, mas também pela permeabilidade das membranas corpusculares e pela área de superfície disponível para a filtração. Em outras palavras, em qualquer pressão de filtração efetiva determinada, a TFG será diretamente proporcional à permeabilidade da membrana e à área de superfície. Os capilares glomerulares são muito mais permeáveis a líquido do que a maioria dos outros capilares. Por conseguinte, a pressão de filtração glomerular efetiva produz uma filtração maciça de líquido para dentro do espaço de Bowman. Em um indivíduo de 70 kg, a TFG é, em média, de 180 ℓ/dia (125 mℓ/min)! Esse valor é muito mais alto que a filtração efetiva combinada de 4 ℓ/dia de líquido através de todos os outros capilares no corpo, conforme descrito no Capítulo 12.

Quando lembramos que o volume total de plasma no sistema circulatório é de aproximadamente 3 ℓ, pode-se deduzir que os rins filtram todo o volume plasmático cerca de 60 vezes/dia. Essa oportunidade de processar volumes tão grandes de plasma capacita os rins a regular rapidamente os constituintes do meio interno e de excretar grandes quantidades de produtos de degradação.

A TFG não é um valor fixo, porém está sujeita à regulação fisiológica. Isso é obtido principalmente por impulsos neurais e estímulos hormonais para as arteríolas aferentes e eferentes, resultando em alterações na pressão de filtração glomerular efetiva

(**Figura 14.9**). Os capilares glomerulares são singulares por estarem localizados entre dois conjuntos de arteríolas – as arteríolas aferentes e eferentes. A constrição das arteríolas aferentes diminui a pressão hidrostática nos capilares glomerulares (P_{CG}). Isso se assemelha à constrição arteriolar observada em outros órgãos e deve-se a maior perda de pressão entre as artérias e os capilares (**Figura 14.9A**).

Por outro lado, a constrição das arteríolas eferentes por si só tem o efeito oposto sobre a P_{CG}, visto que ela a *aumenta* (**Figura 14.9B**). Isso ocorre devido à localização da arteríola eferente além do glomérulo, de modo que a constrição arteriolar eferente tende a "represar" o sangue nos capilares glomerulares, elevando a P_{CG}. A dilatação da arteríola eferente (**Figura 14.9C**) diminui a P_{CG} e, portanto, a TFG, enquanto a dilatação da arteríola aferente aumenta a P_{CG} e, consequentemente, a TFG (**Figura 14.9D**). Por fim, a constrição ou dilatação simultânea de ambos os conjuntos de arteríolas tende a manter a P_{CG} inalterada, devido aos efeitos opostos. O controle da TFG fornece um exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maior parte, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam de modo oposto.

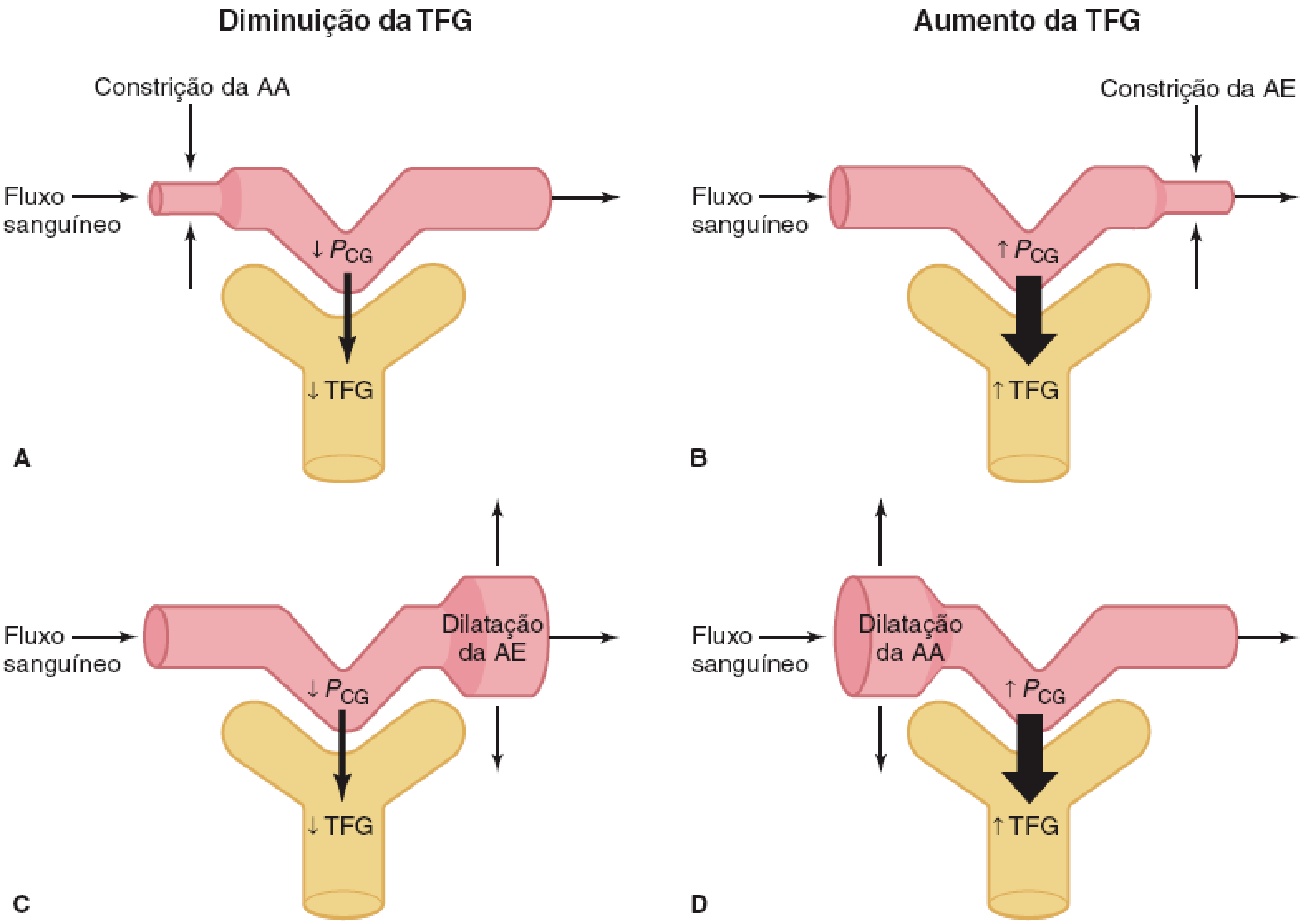


Figura 14.9 Controle da TFG pela constrição ou dilatação das arteríolas aferentes (AA) ou das arteríolas eferentes (AE). **A.** A constrição da arteríola aferente ou (**C**) a dilatação da arteríola eferente reduz a P_{CG}, diminuindo, assim, a TFG. **B.** A constrição da arteríola eferente ou (**D**) a dilatação da arteríola aferente aumenta a P_{CG}, aumentando, assim, a TFG.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Descreva as consequências imediatas da oclusão da arteríola aferente ou da arteríola eferente por um coágulo sanguíneo.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além dos impulsos neurais e endócrinos, para as arteríolas, há também impulsos neurais e humorais para as células mesangiais que circundam os capilares glomerulares. A contração dessas células diminui a área de superfície dos capilares, produzindo uma redução da TFG em qualquer pressão de filtração efetiva determinada.

É possível medir a quantidade total de qualquer substância não proteica ou não ligada a proteínas e filtrada no espaço de Bowman, multiplicando-se a TFG pela concentração plasmática da substância. Essa quantidade é denominada **carga filtrada** da substância. Por exemplo, se a TFG for de 180 ℓ/dia, e a concentração plasmática de glicose for de 1 g/ℓ, a carga filtrada de glicose será, portanto, de 180 ℓ/dia × 1 g/ℓ = 180 g/dia.

Uma vez conhecida a carga filtrada da substância, ela pode ser comparada com a quantidade da substância excretada. Isso indica se a substância sofre reabsorção tubular *efetiva* ou secreção *efetiva*. Sempre que a quantidade de uma substância excretada

na urina for menor do que a carga filtrada, deve ter ocorrido reabsorção tubular. Por outro lado, se a quantidade excretada na urina for maior do que a carga filtrada, deve ter ocorrido secreção tubular.

Reabsorção tubular

O **Quadro 14.2** resume os dados sobre alguns componentes do plasma que sofrem filtração e reabsorção. Isso dá uma ideia da magnitude e da importância dos mecanismos reabsortivos. Os valores apresentados nesse quadro são típicos de um indivíduo sadio com dieta média. Existem pelo menos três conclusões importantes que podem ser feitas a partir desse quadro. (1) As cargas filtradas são enormes, geralmente maiores que as quantidades totais das substâncias no corpo. Por exemplo, o corpo contém cerca de 40 ℓ de água, porém o volume de água filtrada por dia é de 180 ℓ. (2) A reabsorção de produtos de degradação é relativamente incompleta (como no caso da ureia), de modo que grandes frações de suas cargas filtradas são excretadas na urina. (3) A reabsorção da maioria dos componentes plasmáticos úteis, como água, íons inorgânicos e nutrientes orgânicos, é relativamente completa, de modo que as quantidades excretadas na urina representam frações muito pequenas de suas cargas filtradas.

Quadro 14.2	Valores médios de vários componentes que sofrem filtração e reabsorção.		
Substância	**Quantidade Filtrada por Dia**	**Quantidade Excretada por dia**	**Porcentagem Reabsorvida**
Água, ℓ	180	1,8	99
Sódio, g	630	3,2	99,5
Glicose, g	180	0	100
Ureia, g	54	30	44

Uma importante distinção deve ser feita entre os processos reabsortivos que podem ser controlados fisiologicamente e os que não podem sê-lo. As taxas de reabsorção da maioria dos nutrientes orgânicos, como a glicose, são sempre muito altas e não são fisiologicamente reguladas. Por conseguinte, as cargas filtradas dessas substâncias sofrem reabsorção completa no rim saudável, de modo que nenhuma delas aparece na urina. Para essas substâncias, como a substância Z na Figura 14.7, é como se os rins não existissem, visto que eles não as eliminam do corpo de forma nenhuma. Por conseguinte, os rins não regulam as concentrações plasmáticas desses nutrientes orgânicos. Na verdade, os rins mantêm simplesmente qualquer concentração plasmática já existente.

Lembre-se de que uma importante função dos rins consiste em eliminar os produtos de degradação solúveis. Para realizar essa função, o sangue é filtrado nos glomérulos. Uma consequência disso é que as substâncias necessárias para as funções corporais normais são filtradas do plasma para dentro do líquido tubular. Para evitar a perda desses produtos importantes que não são produtos de degradação, os rins dispõem de mecanismos poderosos para recuperar as substâncias úteis a partir do líquido tubular, enquanto permitem, simultaneamente, a excreção dos produtos de degradação. As taxas de reabsorção para a água e muitos íons, embora também sejam muito altas, estão sob controle fisiológico. Por exemplo, se a ingestão de água estiver diminuída, os rins podem aumentar a reabsorção de água para reduzir ao máximo a sua perda.

Diferentemente da filtração glomerular, as etapas cruciais na reabsorção tubular – as que produzem o movimento de uma substância do lúmen tubular para o líquido intersticial – *não* ocorrem pelo fluxo de massa, visto que existem diferenças de pressão inadequadas através do túbulo e permeabilidade limitada das membranas tubulares. Na verdade, dois outros processos estão envolvidos. (1) A reabsorção de algumas substâncias a partir do lúmen tubular ocorre por difusão, frequentemente através das zônulas de oclusão que conectam as células epiteliais tubulares (**Figura 14.10**). (2) A reabsorção de todas as outras substâncias envolve o transporte mediado, que exige a participação de proteínas de transporte nas membranas plasmáticas das células tubulares.

A etapa final na reabsorção consiste no movimento de substâncias a partir do líquido intersticial para dentro dos capilares peritubulares, que ocorre por meio de uma combinação de difusão e fluxo de massa. Partiremos do pressuposto de que esse processo final ocorre de modo automático uma vez que a substância alcança o líquido intersticial.

Reabsorção por difusão. A reabsorção da ureia pelo túbulo proximal fornece um exemplo de reabsorção passiva por difusão. Uma análise das concentrações de ureia no túbulo proximal irá ajudar a esclarecer o mecanismo envolvido. Conforme assinalado anteriormente, a ureia é um produto de degradação; entretanto, como poderá verificar, uma certa quantidade de ureia sofre reabsorção a partir do túbulo proximal, em um processo que facilita a reabsorção de água mais adiante no néfron. Como as membranas corpusculares são livremente filtráveis para a ureia, a concentração de ureia no líquido dentro do espaço de Bowman é a mesma que aquela do plasma dos capilares peritubulares e do líquido intersticial que circunda o túbulo. Em seguida, à medida que o líquido filtrado flui pelo túbulo proximal, ocorre reabsorção de água (por mecanismos que serão descritos adiante). Essa remoção de água aumenta a concentração de ureia no líquido tubular, de modo que ela é maior do que no líquido intersticial e nos capilares peritubulares. Por conseguinte, a ureia difunde-se ao longo desse gradiente de concentração, a partir do lúmen tubular para o capilar peritubular. A reabsorção de ureia depende, portanto, da reabsorção de água.

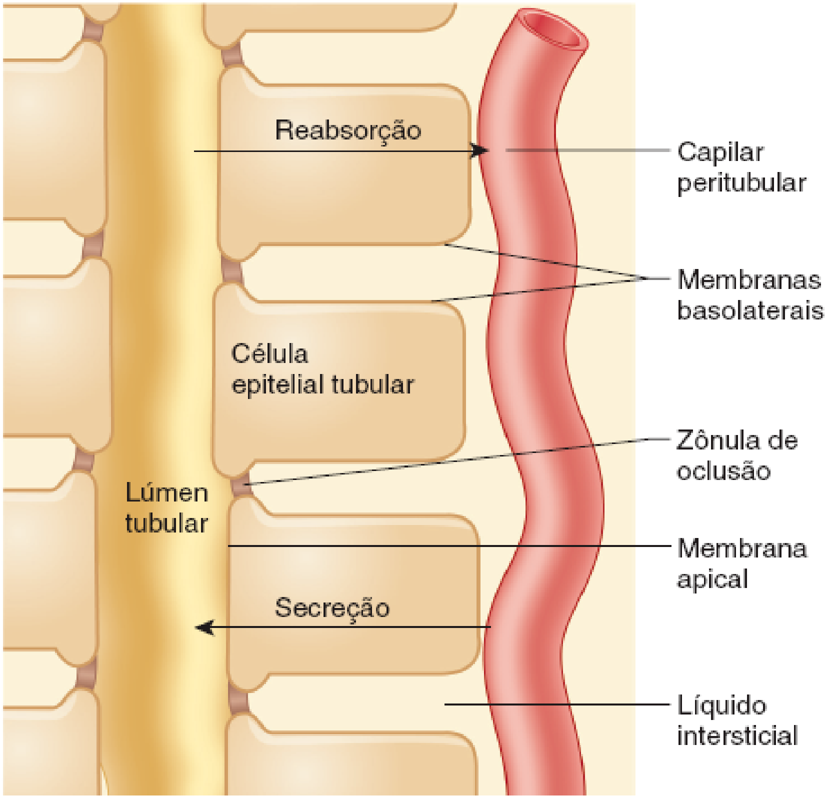


Figura 14.10 Representação diagramática do epitélio tubular. A membrana apical também é denominada membrana luminal. A *reabsorção* é definida como movimento de uma substância do líquido no lúmen tubular ou de material produzido dentro da célula epitelial para dentro do capilar peritubular. Esse processo pode ocorrer através da célula ou através de zônulas de oclusão. A *secreção* é definida como o movimento de uma substância a partir do sangue ou produzida dentro da célula epitelial para dentro do líquido dentro do lúmen tubular.

Reabsorção por transporte mediado. Muitos solutos são reabsorvidos por transporte ativo primário ou secundário. Essas substâncias precisam inicialmente atravessar a **membrana apical** (também denominada *membrana luminal*), que separa o lúmen tubular do interior da célula. Em seguida, a substância sofre difusão através do citosol da célula e, por fim, cruza a **membrana basolateral**, que começa nas zônulas de oclusão e constitui a membrana plasmática dos lados e da base da célula. O movimento que ocorre por essa via é denominado transporte epitelial *transcelular*.

Uma substância não precisa ser ativamente transportada através *tanto* da membrana apical *quanto* da membrana basolateral para ser transportada ativamente por todo o epitélio, movendo-se do lúmen para o líquido intersticial contra o seu gradiente eletroquímico. Por exemplo, o Na^+ move-se a favor do gradiente (passivamente) para dentro da célula através da membrana apical por meio de canais específicos ou transportadores e, em seguida, é ativamente transportado contra o seu gradiente para fora da célula, através da membrana basolateral por meio de Na^+/K^+ ATPases existentes nessa membrana.

A reabsorção de muitas substâncias está acoplada à reabsorção do Na^+. A substância cotransportada move-se contra o seu gradiente para dentro da célula por meio de um cotransportador ativo secundário, à medida que o Na^+ move-se a favor de seu gradiente para dentro da célula, por meio desse mesmo cotransportador. Este é precisamente o processo pelo qual a glicose, muitos aminoácidos e outras substâncias orgânicas sofrem reabsorção tubular. A reabsorção de vários íons inorgânicos também está acoplada de várias maneiras à reabsorção de Na^+.

Muitos dos sistemas reabsortivos por transporte mediado no túbulo renal possuem um limite quanto às quantidades de material que eles podem transportar por unidade de tempo, conhecido como **transporte máximo (T_m)**. Isso se deve ao fato de que os locais de ligação nas proteínas transportadoras da membrana tornam-se saturados quando a concentração da substância transportada aumenta até determinado nível. Um exemplo importante é fornecido pelas proteínas de transporte ativo secundário para a glicose, que estão localizadas no túbulo proximal. Conforme assinalado anteriormente, a glicose geralmente não aparece na urina, visto que toda a glicose filtrada é reabsorvida. Isso está ilustrado na **Figura 14.11**, que mostra a relação entre as concentrações plasmáticas de glicose e a carga filtrada, a reabsorção e a excreção de glicose. A concentração plasmática de glicose em um indivíduo sadio normalmente não ultrapassa 150 mg/100 mℓ, mesmo após a ingestão de uma refeição com açúcar. Observe que essa concentração plasmática de glicose está abaixo do limiar em que a glicose começa a aparecer na urina (***glicosúria***). Observe também que o T_m é alcançado em uma concentração de glicose mais alta que o limiar para a glicosúria. Isso se deve ao fato de que os néfrons apresentam uma faixa de valores do T_m que, quando se obtém a média, fornecem um T_m para todo o rim, como mostra a Figura 14.11. Quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa o transporte máximo para um número significativo de néfrons, a glicose começa a aparecer na urina. Em indivíduos com hiperglicemia significativa (p. ex., no ***diabetes melito*** mal controlado), a concentração plasmática de glicose frequentemente ultrapassa o valor limiar de 200 mg/100

mℓ, de modo que a carga filtrada excede a capacidade dos néfrons de reabsorver a glicose. Em outras palavras, embora a capacidade dos rins de reabsorver a glicose possa estar normal no diabetes melito, os túbulos são incapazes de reabsorver o grande aumento que ocorre na carga filtrada de glicose. Como poderemos verificar adiante neste capítulo, bem como no Capítulo 16, a alta carga filtrada de glicose também pode levar a uma ruptura significativa da função renal normal (***nefropatia diabética***).

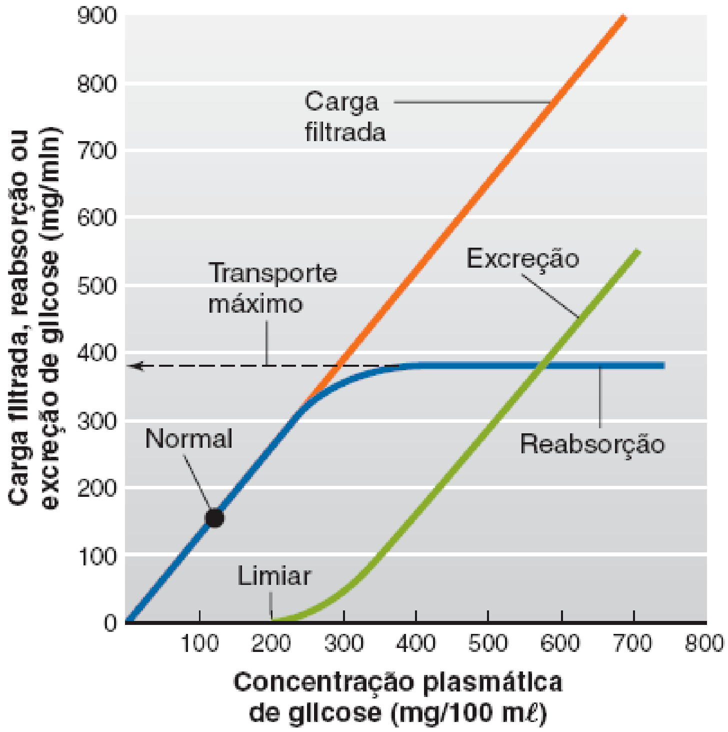


Figura 14.11 Relação entre a concentração plasmática de glicose e a taxa de glicose filtrada (carga filtrada), reabsorvida ou excretada. A linha tracejada mostra o transporte máximo, que é a taxa máxima com que a glicose pode ser reabsorvida. Observe que, quando a glicose plasmática ultrapassa o seu limiar, a glicose começa a aparecer na urina.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como você calcularia a carga filtrada e a taxa de excreção da glicose?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

O padrão descrito para a glicose também se aplica a um grande número de outros nutrientes orgânicos. Por exemplo, os aminoácidos e as vitaminas hidrossolúveis são, em sua maioria, filtrados em grandes quantidades diariamente, porém quase tudo dessas moléculas filtradas sofre reabsorção pelo túbulo proximal. Entretanto, se a concentração plasmática se tornar alta o suficiente, a reabsorção da carga filtrada não será tão completa, e a substância irá aparecer em quantidades maiores na urina. Por conseguinte, os indivíduos que ingerem quantidades muito grandes de vitamina C apresentam concentrações plasmáticas elevadas da vitamina. Por fim, a carga filtrada pode exceder o T_m reabsortivo tubular para essa substância, e qualquer quantidade adicional de vitamina C ingerida é excretada na urina.

Secreção tubular

A secreção tubular move substâncias dos capilares peritubulares para dentro do lúmen tubular. À semelhança da filtração glomerular, a secreção tubular constitui uma via que parte do sangue para dentro do túbulo. Como no caso da reabsorção, a secreção pode ocorrer por difusão ou por transporte mediado transcelular. As substâncias mais importantes secretadas pelo túbulo são o H^+ e o K^+. Entretanto, numerosos ânions orgânicos de ocorrência normal, como a colina e a creatinina, também são secretados, assim como muitas substâncias químicas estranhas, como a penicilina. A secreção ativa de uma substância exige o seu transporte ativo do lado da corrente sanguínea (o líquido intersticial) para dentro da célula tubular (através da membrana basolateral) ou para fora da célula dentro do lúmen (através da membrana apical). Como no caso da reabsorção, a secreção tubular geralmente está acoplada à reabsorção de Na^+. A secreção partindo do espaço intersticial para o líquido tubular, que retira substâncias dos capilares peritubulares, constitui um mecanismo para aumentar a capacidade dos rins de processar substâncias em uma taxa mais alta do que a que depende apenas da carga filtrada.

Metabolismo pelos túbulos

Assinalamos anteriormente que, durante o jejum, as células dos túbulos renais sintetizam glicose e a adicionam ao sangue. Elas também podem catabolizar determinadas substâncias orgânicas, como peptídios, captadas a partir do lúmen tubular ou dos capilares peritubulares. O catabolismo elimina essas substâncias do corpo exatamente como se tivessem sido excretadas na urina.

Regulação dos canais e transportadores de membrana

A reabsorção ou secreção tubular de muitas substâncias está sob controle fisiológico. Para a maioria dessas substâncias, o controle é obtido por meio da regulação da atividade ou das concentrações das proteínas dos canais de membrana e dos transportadores envolvidos em seu transporte. Essa regulação é realizada por hormônios e por fatores parácrinos ou autócrinos.

O entendimento da estrutura, da função e da regulação dos canais iônicos e transportadores das células tubulares renais torna possível explicar os defeitos subjacentes em algumas doenças genéticas. Por exemplo, uma mutação genética pode levar a uma anormalidade no cotransportador de Na^+-glicose, que medeia a reabsorção de glicose no túbulo proximal. Isso pode levar ao aparecimento de glicose na urina (***glicosúria renal familiar***). Compare esse distúrbio com o diabetes melito, no qual a capacidade de reabsorção da glicose está habitualmente normal, porém a carga filtrada de glicose ultrapassa o limiar dos túbulos para a sua reabsorção (ver Figura 14.11).

"Divisão do trabalho" nos túbulos

Para excretar adequadamente os produtos de degradação, a TFG precisa ser muito grande. Isso significa que o volume filtrado de água e as cargas filtradas de todos os solutos plasmáticos que não são produtos de degradação também são muito grandes. *O principal papel do túbulo proximal consiste em reabsorver a maior parte dessa água e desses solutos filtrados*. Além disso, com a única exceção importante do K^+, o túbulo proximal constitui o principal local de secreção de solutos. A alça de Henle também reabsorve quantidades relativamente grandes dos principais íons e, em menor grau, de água.

A reabsorção extensa pelo túbulo proximal e pela alça de Henle assegura que as massas de solutos e o volume de água que entram nos segmentos tubulares além da alça de Henle sejam relativamente pequenos. Em seguida, esses segmentos distais realizam um ajuste fino da maioria das substâncias de baixo peso molecular, determinando, assim, as quantidades finais excretadas na urina ao ajustar as suas taxas de reabsorção e, em alguns casos, de secreção. Por conseguinte, não deveria ser surpreendente que os controles homeostáticos atuem, em sua maioria, sobre os segmentos mais distais do túbulo.

14.4 Conceito de depuração renal

A depuração representa uma maneira útil de quantificar a função renal. A **depuração (** ou ***clearance***) renal de qualquer substância é o volume de plasma a partir do qual essa substância é totalmente removida ("depurada") pelos rins por unidade de tempo. Cada substância tem o seu próprio valor de depuração distinto, porém as unidades são sempre em volume de plasma por unidade de tempo. A fórmula básica de depuração para qualquer substância *S* é a seguinte:

$$\text{Depuração da substância } S = \frac{\text{Massa de } S \text{ excretada por unidade de tempo}}{\text{Concentração plasmática de } S}$$

Por conseguinte, a depuração de uma substância é uma medida do volume de plasma totalmente depurado da substância por unidade de tempo. Isso representa a massa da substância excretada na urina.

Como a massa da substância *S* excretada por unidade de tempo é igual à concentração urinária de *S* multiplicada pelo volume de urina durante esse período de tempo, a fórmula para a depuração de *S* passa a ser:

$$C_S = \frac{U_S V}{P_S}$$

Em que

C_S = Depuração de *S*
U_S = Concentração urinária de *S*
V = Volume de urina por unidade de tempo
P_S = Concentração plasmática de *S*

Iremos examinar agora alguns exemplos particularmente interessantes de depuração. Por exemplo, qual seria a depuração da glicose em condições normais? Examinando a Figura 14.11, podemos lembrar que toda a glicose filtrada a partir do plasma para dentro do espaço de Bowman é normalmente reabsorvida pelas células epiteliais dos túbulos proximais. Por conseguinte, a depuração da glicose (C_{gl}) pode ser escrita com a seguinte equação:

$$C_S = \frac{U_S V}{P_S}$$

Em que o subscrito “gl” refere-se à glicose. Como a glicose sofre habitualmente reabsorção completa, a sua concentração urinária (U_{gl}) em condições normais é igual a zero (ver Quadro 14.2). Dessa maneira, a equação fica reduzida a

$$C_{gl} = \frac{(U_{gl})(V)}{(P_{gl})}$$

A depuração da glicose é normalmente igual a zero, visto que toda a glicose que é filtrada do plasma para os glomérulos é reabsorvida de volta ao sangue. Como mostra a Figura 14.11, somente quando o T_m para a glicose é ultrapassado (e U_{gl} é . 0) é que a depuração passa a ter um valor positivo, o que, conforme já descrito, sugere a possibilidade de doença renal ou a presença de níveis muito elevados de glicemia, como no diabetes melito não tratado.

Imagine agora uma substância que seja livremente filtrada, porém não reabsorvida nem secretada. Em outras palavras, essa substância não é fisiologicamente importante como a glicose – nem tóxica, como determinados compostos que são secretados – e, portanto, é “ignorada” pelas células tubulares renais. O corpo humano não produz esses compostos que preenchem perfeitamente essas características, porém existem exemplos encontrados na natureza. Um desses compostos é o polissacarídio denominado **inulina** (e não insulina), presente em alguns vegetais e frutas que consumimos. Se a inulina fosse infundida por via intravenosa em um indivíduo, o que ocorreria? A quantidade de inulina que entra nos néfrons a partir do plasma – isto é, a carga filtrada – seria igual à quantidade de inulina excretada na urina, e não haveria nenhuma quantidade reabsorvida ou secretada. Convém lembrar que a carga filtrada de uma substância é a taxa de filtração glomerular (TFG) multiplicada pela concentração plasmática da substância. A quantidade excretada da substância é *UV*, como acabamos de descrever. Por conseguinte, para o caso especial da inulina (com subscrito “in”),

$$(TFG)(P_{in}) = (U_{in})(V)$$

Com o rearranjo dessa equação, obtemos outra equação que se assemelha à equação geral para a depuração apresentada anteriormente:

$$TFG = \frac{(U_{in})(V)}{(P_{in})}$$

Em outras palavras, a TFG de um indivíduo é igual à depuração da inulina (*UV*/*P*)! Se houvesse necessidade de determinar a TFG de uma pessoa, como, por exemplo, de alguém com suspeita de doença renal, o médico só precisaria determinar a depuração da inulina. A **Figura 14.12** fornece um exemplo matemático do processamento renal da inulina. Observe que a TFG é de 7,5 ℓ/h, que corresponde a 125 ℓ/min, conforme descrito anteriormente nesta seção.

A depuração de qualquer substância processada pelos rins da mesma maneira que a inulina – filtrada, porém não reabsorvida, secretada nem metabolizada – seria igual à TFG. Infelizmente, não existem substâncias normalmente presentes no plasma que preencham com perfeição esses critérios, e, por motivos técnicos, não é prático determinar a depuração da inulina em situações clínicas. Para fins clínicos, a **depuração da creatinina (C_{Cr})** é comumente utilizada para obter aproximadamente a TFG da seguinte maneira. A creatinina é um produto de degradação liberado pelas células musculares; é filtrada no corpúsculo renal, porém não sofre reabsorção. Entretanto, ocorre uma pequena quantidade de secreção, de modo que parte do plasma peritubular é depurada da creatinina por secreção. Dessa maneira, a C_{Cr} superestima ligeiramente a TFG, porém está próxima o suficiente para ser de grande utilidade na maioria das situações clínicas. Em geral, a concentração de creatinina no sangue constitui a única medida necessária, partindo do pressuposto de que a produção de creatinina pelo corpo é constante e semelhante entre os indivíduos. Por conseguinte, uma elevação na concentração de creatinina no sangue indica habitualmente diminuição da TFG, que constitui uma das características essenciais da doença renal.

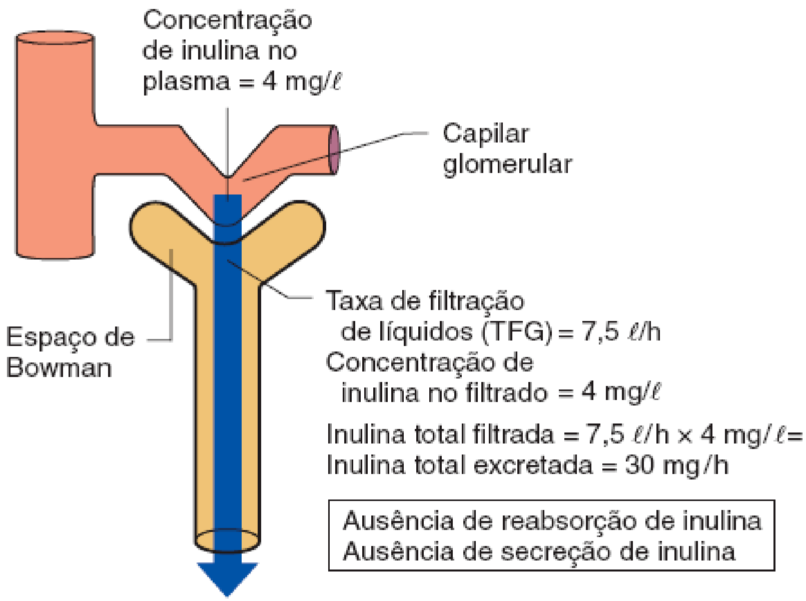


Figura 14.12 Exemplo de processamento renal da inulina, uma substância que é filtrada pelos corpúsculos renais, mas que não é reabsorvida nem secretada pelo túbulo. Por conseguinte, a massa de inulina excretada por unidade de tempo é igual à massa filtrada durante o mesmo período de tempo. Conforme explicado no texto, a depuração da inulina é igual à taxa de filtração glomerular.

Isso leva a uma importante generalização. Quando a depuração de qualquer substância é maior do que a TFG, essa substância deve sofrer secreção tubular. Analisemos de novo nossa substância X hipotética (ver Figura 14.7): X é filtrada, e toda a substância X que escapa da filtração é secretada; não há nenhuma absorção de X. Em consequência, todo o plasma que entra no rim por unidade de tempo é depurado da substância X. Por conseguinte, a depuração da substância X é uma medida do **fluxo plasmático renal**. Uma substância que é processada como a substância X é o ânion orgânico para-amino-hipurato (PAH), que é utilizado experimentalmente para esse propósito. (À semelhança da inulina, o PAH precisa ser administrado por via intravenosa.)

Uma lógica semelhante leva a outra generalização. Quando a depuração de uma substância filtrável for menor do que a TFG, essa substância deve sofrer alguma reabsorção. A realização desses tipos de cálculos fornece uma importante informação sobre o modo pelo qual os rins processam determinado soluto. Suponhamos que um fármaco recém-desenvolvido esteja sendo testado quanto a sua segurança e eficácia. A dose do fármaco necessária para produzir um efeito seguro e terapêutico irá depender, pelo menos em parte, da velocidade de sua depuração pelos rins. Suponhamos que iremos medir a depuração do fármaco e verificar que ela é maior do que a TFG, conforme determinado pela depuração da creatinina. Isso significa que esse fármaco é secretado nos túbulos dos néfrons, e pode ser necessária uma dose mais alta do que o normalmente previsto para alcançar uma concentração ideal no sangue.

14.5 Micção

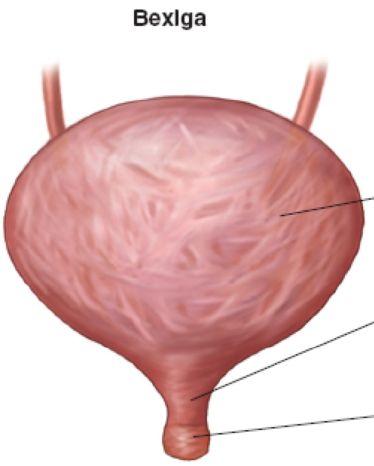
O fluxo de urina através dos ureteres até a bexiga é propelido por contrações do músculo liso da parede do ureter. A urina é armazenada na bexiga e ejetada de forma intermitente durante a **micção**.

A bexiga é uma câmara semelhante a um balão, com paredes de músculo liso, coletivamente denominado **músculo detrusor**. A contração do músculo detrusor espreme a urina no lúmen da bexiga para produzir a micção. A parte do músculo detrusor na base (ou "colo") da bexiga onde começa a uretra atua como **músculo esfíncter interno da uretra**. Logo abaixo do músculo esfíncter interno da uretra, a uretra é circundada por um anel de músculo esquelético. Trata-se do **músculo esfíncter externo da uretra**, cuja contração pode impedir a micção, mesmo quando o músculo detrusor se contrai fortemente.

Os controles neurais que influenciam as estruturas da bexiga durante as fases de enchimento e micção são mostrados na **Figura 14.13**. Enquanto ocorre enchimento da bexiga, os impulsos parassimpáticos para o músculo detrusor são mínimos, e, em consequência, o músculo está relaxado. Devido à disposição das fibras musculares lisas, quando o músculo detrusor está relaxado, ocorre fechamento passivo do músculo esfíncter interno da uretra. Além disso, existe um forte impulso simpático para o músculo esfíncter interno da uretra e um forte impulso pelos neurônios motores somáticos para o músculo esfíncter externo da uretra. Por conseguinte, o músculo detrusor é relaxado, e ambos os músculos esfíncteres, interno e externo, estão fechados durante a fase de enchimento.

O que ocorre durante a micção? À medida que a bexiga se enche de urina, a pressão no seu interior aumenta, o que estimula os receptores de estiramento na parede vesical. Os neurônios aferentes desses receptores entram na medula espinal e estimulam os neurônios parassimpáticos, que causam contração do músculo detrusor. Quando ocorre contração do músculo detrusor, a mudança no formato da bexiga determina a abertura do músculo esfíncter interno da uretra. Simultaneamente, o impulso aferente dos receptores de estiramento inibe de modo reflexo os neurônios simpáticos para o músculo esfíncter interno da uretra, contribuindo ainda mais para a sua abertura. Além disso, o impulso aferente também inibe de modo reflexo os neurônios motores

somáticos para o músculo esfíncter externo da uretra, causando o seu relaxamento. Ambos os esfíncteres estão agora abertos, e a contração do músculo detrusor pode produzir a micção.



Músculo	Inervação		
	Tipo	Durante o enchimento	Durante a micção
Músculo detrusor (músculo liso)	Parassimpática (provoca contração)	Inibida	Estimulada
Músculo esfíncter interno da uretra (músculo liso)	Simpática (provoca contração)	Estimulada	Inibida
Músculo esfíncter externo da uretra (músculo esquelético)	Motor somático (provoca contração)	Estimulada	Inibida

Figura 14.13 Controle da bexiga.

Até o momento, descrevemos a micção como um reflexo espinal local; todavia, esse reflexo também pode ser acentuadamente influenciado por vias descendentes do encéfalo, determinando a capacidade de impedir ou de iniciar a micção de modo voluntário. A perda dessas vias descendentes em consequência de lesão da medula espinal elimina a capacidade do indivíduo de controlar voluntariamente a micção. À medida que a bexiga se distende, o impulso dos receptores de estiramento da bexiga causa, por meio das vias ascendentes para o encéfalo, sensação de plenitude vesical e necessidade de urinar. Todavia, em resposta a isso, a micção pode ser impedida de modo voluntário por meio da ativação de vias descendentes, que estimulam tanto os nervos simpáticos para o músculo esfíncter interno da uretra quanto os nervos motores somáticos para o músculo esfíncter externo da uretra. Por outro lado, a micção pode ser voluntariamente iniciada por meio das vias descendentes para os neurônios apropriados. A micção é controlada por complexas interações em diferentes áreas do encéfalo. Em resumo, existem áreas no tronco encefálico que são capazes de tanto facilitar como de inibir a micção. Além disso, uma área do mesencéfalo pode inibir a micção, enquanto uma área do hipotálamo posterior pode facilitá-la. Por fim, um forte impulso inibitório do córtex cerebral, aprendido durante o treinamento da higiene íntima no início da infância, impede a micção involuntária.

Incontinência

A ***incontinência*** refere-se à liberação involuntária de urina, o que pode constituir um problema perturbador do ponto de vista tanto social quanto higiênico. Os tipos mais comuns são a ***incontinência de estresse*** (devido a espirros, tosse ou exercício) e a ***incontinência de urgência*** (associada ao desejo de urinar). A incontinência é mais comum nas mulheres e pode ocorrer 1 a 2 vezes/semana em mais de 25% das mulheres com mais de 60 anos de idade. É muito comum em mulheres idosas em asilos e instituições de cuidados assistidos. Nas mulheres, a incontinência de estresse deve-se, em geral, a uma perda do suporte uretral proporcionado pela parte anterior da vagina (ver Figura 17.17A). A incontinência de estresse pode ser frequentemente aliviada com medicamentos (como terapia de reposição de estrogênio para melhorar o tônus vaginal). Os casos graves podem exigir cirurgia para melhorar o suporte vaginal da bexiga e da uretra. Com frequência, a causa da incontinência de urgência não é conhecida nos pacientes. Entretanto, qualquer irritação da bexiga ou da uretra (p. ex., por infecção bacteriana) pode causar incontinência de urgência. A incontinência de urgência pode ser tratada com fármacos, como a tolterodina ou a oxibutinina, que antagonizam os efeitos dos nervos parassimpáticos sobre o músculo detrusor. Como esses fármacos são anticolinérgicos, eles podem ter efeitos colaterais, como visão embaçada, constipação intestinal e aumento da frequência cardíaca.

SEÇÃO A | RESUMO

Funções renais

I. Os rins regulam a água e a composição iônica do corpo, excretam produtos de degradação e substâncias químicas estranhas, produzem glicose durante o jejum prolongado e liberam fatores e hormônios na corrente sanguínea (renina, 1,25-di-hidroxivitamina D e eritropoetina). As primeiras três funções são realizadas por processamento contínuo do plasma.

Estrutura dos rins e do sistema urinário

I. Cada néfron nos rins consiste em um corpúsculo renal e um túbulo.
   a. Cada corpúsculo renal é constituído por um tufo capilar, denominado glomérulo, e por uma cápsula de Bowman para dentro da qual o tufo faz protrusão.

b. O túbulo estende-se a partir da cápsula de Bowman e é subdividido em túbulo proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e sistema de ductos coletores. Nos ductos coletores, múltiplos tubos unem-se e deságuam na pelve renal, a partir da qual a urina flui através dos ureteres até a bexiga.
c. Cada glomérulo é suprido por uma arteríola aferente, enquanto uma arteríola eferente deixa o glomérulo para se ramificar nos capilares peritubulares, que suprem o túbulo.

Processos renais básicos

I. Os três processos renais básicos são a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular. Além disso, os rins sintetizam e/ou catabolizam determinadas substâncias. A excreção de uma substância é igual à quantidade filtrada mais a quantidade secretada menos a quantidade reabsorvida.
II. A formação de urina começa com a filtração glomerular – cerca de 180 ℓ/dia – do plasma essencialmente desprovido de proteína dentro do espaço de Bowman.
  a. O filtrado glomerular contém todas as substâncias do plasma, com exceção das proteínas (e substâncias ligadas às proteínas), praticamente nas mesmas concentrações que as do plasma.
  b. A filtração glomerular é impulsionada pela pressão hidrostática nos capilares glomerulares e oposta pela pressão hidrostática no espaço de Bowman e pela força osmótica devido às proteínas existentes no plasma dos capilares glomerulares.
III. À medida que o filtrado passa pelos túbulos, certas substâncias são reabsorvidas por difusão ou por transporte mediado.
  a. As substâncias às quais o epitélio tubular é permeável são reabsorvidas por difusão, visto que a reabsorção de água cria gradientes de concentração tubulointersticiais para elas.
  b. A reabsorção ativa de uma substância exige a participação de transportadores na membrana apical ou basolateral.
  c. As taxas de reabsorção tubular são muito altas para nutrientes, íons e água, porém são mais baixas para os produtos de degradação.
  d. Muitos dos sistemas de transporte mediado exibem transporte máximo. Quando a carga filtrada de uma substância ultrapassa o transporte máximo, podem aparecer grandes quantidades na urina.
IV. A secreção tubular, à semelhança da filtração glomerular, é uma via para a entrada de uma substância dentro do túbulo.

Conceito de depuração renal

I. A depuração de qualquer substância pode ser calculada dividindo-se a massa da substância excretada por unidade de tempo pela concentração plasmática da substância.
II. A TFG pode ser medida pela depuração da inulina e estimada por meio da depuração de creatinina.

Micção

I. No reflexo de micção básico, a distensão da bexiga estimula os receptores de estiramento, que deflagram reflexos espinais. Esses reflexos levam à contração do músculo detrusor, que é mediada por neurônios parassimpáticos, e ao relaxamento de ambos os músculos esfíncteres interno e externo da uretra, que é mediado pela inibição dos neurônios para esses músculos.
II. O controle voluntário é exercido por meio de vias descendentes para os nervos parassimpáticos que inervam o músculo detrusor, os nervos simpáticos que inervam o músculo esfíncter interno da uretra e para os nervos motores que suprem o músculo esfíncter externo da uretra.
III. A incontinência refere-se à liberação involuntária de urina, que ocorre mais comumente em indivíduos idosos (particularmente mulheres).

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Quais são as funções dos rins?
2. Quais são os três hormônios/fatores secretados pelos rins no sangue?
3. O líquido flui em sequência através de que estruturas do glomérulo até a bexiga? O sangue flui através de que estruturas da artéria renal até a veia renal?
4. Quais são os três processos renais básicos que levam à formação de urina?
5. Como a composição do filtrado glomerular pode ser comparada com a do plasma?
6. Descreva as forças que determinam a magnitude da TFG. Qual é o valor normal da TFG?
7. Compare os mecanismos de reabsorção da glicose e da ureia. Qual deles exibe um T_m?
8. Faça um diagrama da sequência de eventos que levam à micção.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

14.1 Funções renais

Ácido úrico
Creatinina
Renal
Ureia

14.2 Estrutura dos rins e do sistema urinário

Alça de Henle
Aparelho justaglomerular (AJG)
Artéria renal
Arteríola aferente
Arteríola eferente
Bexiga
Cálices
Capilares glomerulares
Capilares peritubulares
Cápsula de Bowman
Células justaglomerulares (JG)
Células mesangiais
Corpúsculo renal
Córtex renal
Corticais
Ducto coletor cortical
Ducto coletor medular
Espaço de Bowman
Glomérulo
Justamedulares
Mácula densa
Medula renal
Néfrons
Papila
Pelve renal
Podócitos
Ramo ascendente
Ramo descendente (da alça de Henle)
Sistema de ductos coletores
Túbulo
Túbulo contorcido distal
Túbulo proximal
Ureteres
Uretra
Vasos retos
Veia renal

14.3 Processos renais básicos

Carga filtrada
Filtração glomerular
Filtrado glomerular
Membrana apical
Membrana basolateral
Pressão de filtração glomerular efetiva
Reabsorção tubular
Secreção tubular
Taxa de filtração glomerular (TFG)
Transporte máximo (T_m)

14.4 Conceito de depuração renal

Depuração (*clearance*)
Depuração da creatinina (C_{Cr})
Fluxo plasmático renal
Inulina

14.5 Micção

Micção
Músculo detrusor
Músculo esfíncter externo da uretra
Músculo esfíncter interno da uretra

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

14.3 Processos renais básicos

Diabetes melito
Glicosúria
Glicosúria renal familiar
Nefropatia diabética

14.5 Micção

Incontinência
Incontinência de estresse
Incontinência de urgência

Seção B ■ Regulação do Equilíbrio de Íons e da Água

14.6 Equilíbrio corporal total de sódio e de água

No Capítulo 1, foi explicado que a água representa cerca de 55 a 60% do peso corporal normal e encontra-se distribuída em diferentes compartimentos do corpo (Figura 1.3). Devido à importância tão evidente da água na homeostasia, a regulação do balanço hídrico corporal total é fundamental para a sobrevivência. Isso ressalta dois princípios gerais importantes de fisiologia: (1) a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência; e (2) ocorre troca controlada de materiais – neste caso, a água – entre compartimentos e através das membranas celulares. O **Quadro 14.3** fornece um resumo do balanço hídrico corporal total. Trata-se de valores médios, que estão sujeitos a considerável variação normal. Existem duas fontes de ganho de água corporal: (1) água produzida a partir da oxidação de nutrientes orgânicos, e (2) água ingerida em líquidos e alimentos (um bife malpassado tem aproximadamente 70% de água). Quatro locais perdem água para o meio externo: a pele, as vias respiratórias, o trato gastrintestinal e o trato urinário. O fluxo menstrual constitui uma quinta fonte potencial de perda de água nas mulheres.

A perda de água por evaporação a partir da pele e do revestimento das vias respiratórias é um processo contínuo. É denominada **perda insensível de água**, uma vez que o indivíduo não tem consciência de sua ocorrência. Uma quantidade adicional de água pode tornar-se disponível para evaporação a partir da pele por meio da produção de suor. A perda gastrintestinal normal de água nas fezes é, em geral, muito pequena, mas pode ser significativa na presença de diarreia e vômitos.

O **Quadro 14.4** fornece um resumo do equilíbrio corporal total do cloreto de sódio. A excreção de Na^+ e de Cl^- pela pele e trato gastrintestinal é normalmente pequena, porém aumenta acentuadamente durante a sudorese, os vômitos ou a diarreia graves. A hemorragia também pode resultar em perda de grandes quantidades de NaCl e de água.

Em condições normais, como mostram os Quadros 14.3 e 14.4, as perdas de NaCl e de água são iguais a seus ganhos, e não ocorre nenhuma mudança efetiva do NaCl e da água corporais. Esse equilíbrio de perdas e ganhos resulta principalmente da regulação da perda urinária, que pode variar ao longo de uma faixa extremamente ampla. Por exemplo, a excreção urinária de água pode variar de cerca de 0,4 ℓ/dia até 25 ℓ/dia, dependendo da perda estar ocorrendo no deserto ou de uma ingestão excessiva de água. O consumo diário médio de sódio nos EUA é de 3,4 g/dia (8,5 g de cloreto de sódio, como mostra o Quadro 14.4), porém pode ser muito maior. As diretrizes atuais do Current Institute of Medicine recomendam um consumo de 2,3 g de sódio por dia, que corresponde a cerca de 5,8 g (1 colher de chá) de NaCl (sal de cozinha). Os rins saudáveis são capazes de alterar prontamente a excreção de NaCl ao longo de uma ampla faixa de modo a equilibrar a perda com o ganho.

Quadro 14.3	Valores médios diários de ganho e perda de água em adultos.
Aporte	
Em líquidos	1.400 mℓ
Em alimentos	1.100 mℓ
Água produzida metabolicamente	350 mℓ
Total	**2.850 mℓ**

Eliminação	
Perda insensível (pele e pulmões)	900 mℓ
Suor	50 mℓ
Fezes	100 mℓ
Urina	1.800 mℓ
Total	**2.850 mℓ**

Quadro 14.4	Aporte e perda diários de cloreto de sódio.
Aporte	
Alimentos	**8,50 g**
Perda	
Suor	0,25 g
Fezes	0,25 g
Urina	8,00 g
Total	**8,50 g**

14.7 Processos renais básicos para o sódio e a água

Tanto o Na^+ quanto a água são livremente filtrados a partir dos capilares glomerulares para dentro do espaço de Bowman, visto que possuem baixos pesos moleculares e circulam no plasma em sua forma livre (não ligados à proteína). Ambos sofrem reabsorção considerável – normalmente mais de 99% (ver Quadro 14.2), porém não ocorre nenhuma secreção. A maior parte da energia renal é utilizada na realização dessa enorme tarefa reabsortiva. O maior volume de reabsorção de Na^+ e de água (cerca de dois terços) ocorre no túbulo proximal, porém o principal controle hormonal da reabsorção é exercido sobre os túbulos contorcidos distais e os ductos coletores.

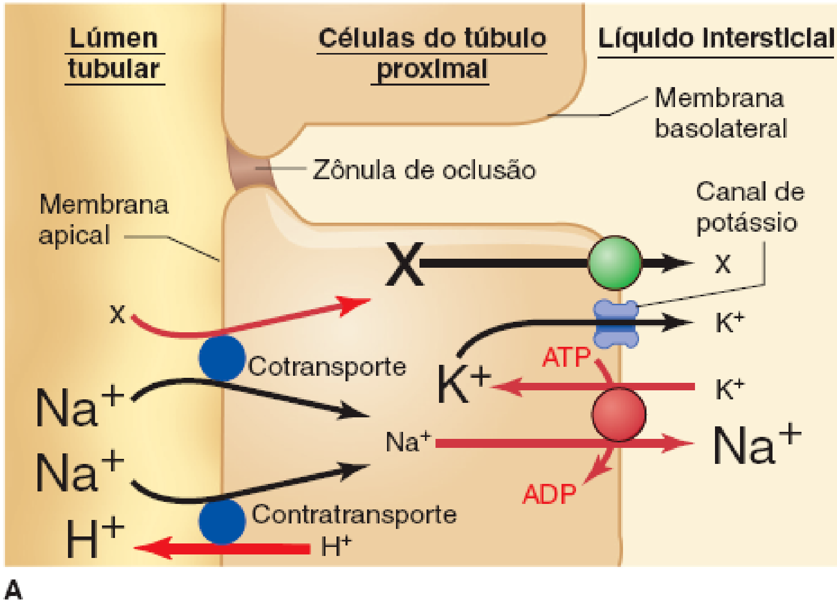
Os mecanismos de reabsorção de Na^+ e de água podem ser resumidos em duas generalizações: (1) a reabsorção de Na^+ é um processo ativo, que ocorre em todos os segmentos tubulares, com exceção do ramo descendente da alça de Henle; e (2) a reabsorção de água ocorre por osmose (passiva) e depende da reabsorção de Na^+.

Reabsorção ativa primária de Na^+

A característica essencial subjacente da reabsorção de Na^+ em todo o túbulo consiste no transporte ativo primário de Na^+ para fora das células e para dentro do líquido intersticial, conforme ilustrado para o túbulo proximal e o ducto coletor cortical na **Figura 14.14**. Esse transporte é realizado por bombas de Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral das células. O transporte ativo de Na^+ para fora das células mantém a sua concentração intracelular baixa, em comparação com a do lúmen tubular, de modo que o Na^+ move-se a favor de seu gradiente para fora do lúmen tubular e para dentro das células epiteliais tubulares.

O mecanismo do movimento do Na^+ a favor de seu gradiente, através da membrana apical para dentro da célula, varia de um segmento para outro do túbulo, dependendo dos tipos de canais e/ou proteínas de transporte que estão presentes em suas membranas apicais. Por exemplo, a etapa de entrada apical na célula tubular proximal ocorre por meio de cotransporte com uma variedade de moléculas orgânicas, como a glicose, ou por contratransporte com H^+. Neste último caso, o H^+ move-se para fora das células e entra no lúmen, à medida que o Na^+ move-se para o interior da célula (**Figura 14.14A**). Por conseguinte, no túbulo proximal, a reabsorção de Na^+ impulsiona a reabsorção das substâncias cotransportadas e a secreção de H^+. Na realidade, a membrana apical da célula tubular proximal possui uma borda em escova composta de numerosas microvilosidades (não mostrada na Figura 14.14A para maior clareza). Isso aumenta acentuadamente a área de superfície para a reabsorção. A etapa de entrada apical do Na^+ no ducto coletor cortical ocorre principalmente por difusão através dos canais de Na^+ (**Figura 14.14B**).

O movimento de Na^+ a favor de seu gradiente, do lúmen para dentro da célula através da *membrana apical*, varia de um segmento do túbulo para outro. Por outro lado, a etapa da *membrana basolateral* é a mesma em todos os segmentos tubulares que reabsorvem o Na^+ – o transporte ativo primário de Na^+ para fora da célula ocorre por meio das bombas de Na^+/K^+ ATPase. É este processo de transporte que diminui a concentração intracelular de Na^+ e, portanto, torna possível a etapa de entrada apical a favor do gradiente.



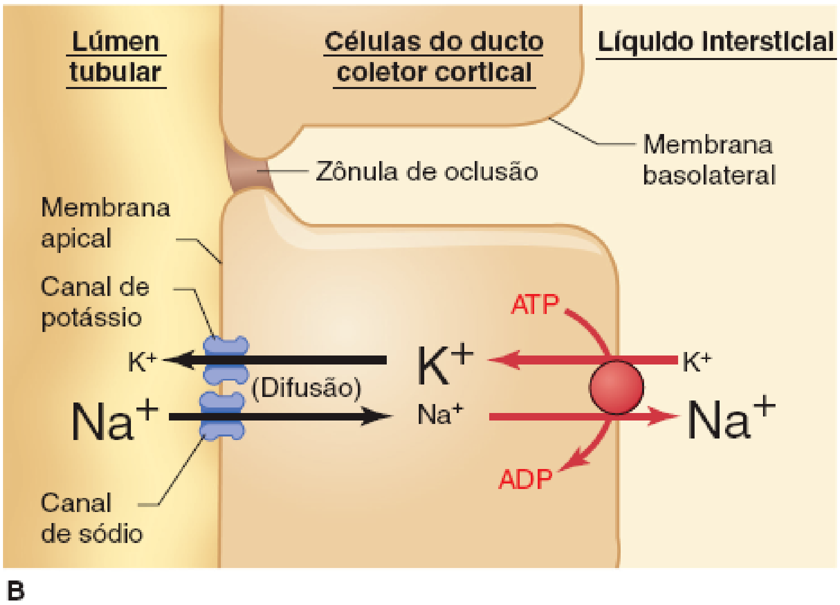


Figura 14.14 Mecanismo de reabsorção do Na^+ no túbulo proximal (**A**) e ducto coletor cortical (**B**). (A Figura 14.15mostra o movimento do Na^+ reabsorvido do líquido intersticial para dentro dos capilares peritubulares.) O tamanho das letras indica concentrações altas e baixas. "X" representa moléculas orgânicas, como glicose e aminoácidos, que são cotransportadas com o Na^+. O destino do K^+ transportado pelas bombas de Na^+/K^+ ATPase é discutido na seção seguinte, que trata do processamento renal do K^+.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Analisando a parte (**B**), qual seria o efeito de um fármaco que bloqueia os canais de Na^+ no ducto coletor cortical?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

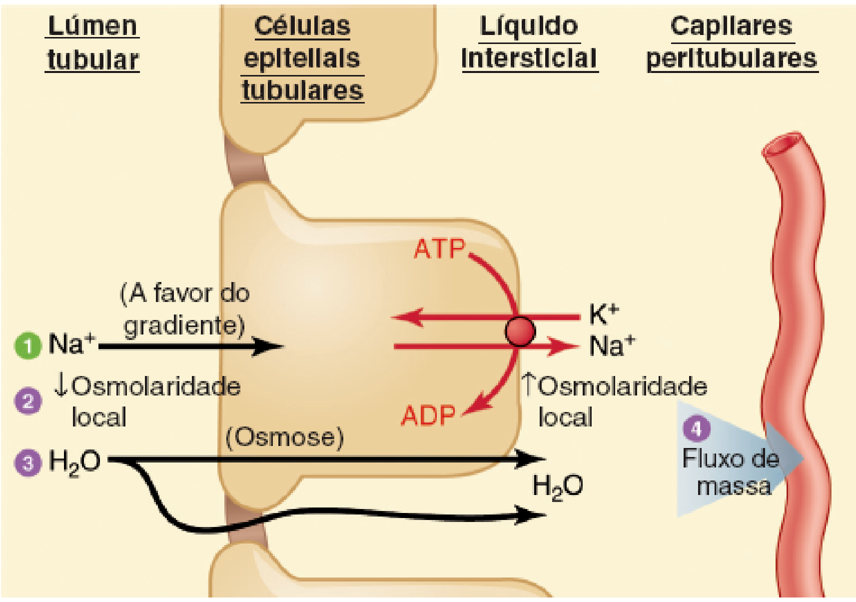


Figura 14.15 Acoplamento da reabsorção de água e de Na^+. Ver o texto para uma explicação dos números dentro dos círculos. A reabsorção de solutos além do Na^+ – Por exemplo, glicose, aminoácidos e HCO_3^- – contribui para a diferença de osmolaridade entre o lúmen e o líquido intersticial, porém a reabsorção de todas essas substâncias depende, em última análise, do cotransporte direto ou indireto e do contratransporte de Na^+ (ver Figura 14.14A). Por conseguinte, não são mostrados nesta figura.

Acoplamento da reabsorção de água com a reabsorção de Na^+

À medida que o Na^+, o Cl^- e outros íons sofrem reabsorção, a água acompanha passivamente por osmose (ver Capítulo 4). A **Figura 14.15** fornece um resumo desse acoplamento da reabsorção de solutos e de água. (1) O Na^+ é transportado do lúmen tubular para o líquido intersticial através das células epiteliais. Outros solutos, como a glicose, os aminoácidos e o HCO_3^-, cuja reabsorção depende do transporte de Na^+, também contribuem para a osmose. (2) A remoção de solutos a partir do lúmen tubular diminui a osmolaridade local do líquido tubular adjacente à célula (*i. e.*, a concentração local de água aumenta). Ao mesmo tempo, o aparecimento de solutos no líquido intersticial, exatamente fora da célula, aumenta a osmolaridade local (*i,.e.*, a concentração local de água diminui). (3) A diferença na concentração de água entre o lúmen e o líquido intersticial provoca uma difusão efetiva de água do lúmen através da membrana plasmática das células tubulares e/ou zônulas de oclusão para dentro do líquido intersticial. (4) A partir do líquido intersticial, a água, o Na^+ e tudo que estiver dissolvido no líquido intersticial movem-se em conjunto por fluxo de massa para dentro dos capilares peritubulares como etapa final da reabsorção.

O movimento de água através do epitélio tubular só pode ocorrer se o epitélio for permeável à água. Independentemente da magnitude do gradiente de concentração, a água é incapaz de atravessar um epitélio impermeável a ela. A permeabilidade à água varia de um segmento tubular para outro e depende, em grande parte, da presença de canais de água, denominados **aquaporinas**, nas membranas plasmáticas. O número de aquaporinas nas membranas das células epiteliais dos túbulos proximais é sempre alto, de modo que esse segmento reabsorve moléculas de água quase tão rapidamente quanto o Na^+. Em consequência, o túbulo proximal reabsorve grandes quantidades de Na^+ e de água nas mesmas proporções.

Descreveremos posteriormente a permeabilidade dos próximos segmentos tubulares à água – a alça de Henle e o túbulo contorcido distal. Agora, será abordado o ponto realmente crucial – a permeabilidade das últimas porções dos túbulos à água, os ductos coletores corticais e medulares, pode variar acentuadamente, devido ao controle fisiológico. Estes são os únicos segmentos tubulares em que a permeabilidade à água está sob esse tipo de controle.

O principal determinante dessa permeabilidade controlada e, portanto, da reabsorção passiva de água nos ductos coletores é um hormônio peptídico secretado pelo neuro-hipófise, conhecido como **vasopressina** ou **hormônio antidiurético** (**ADH**; ver Capítulo 11). A vasopressina estimula a inserção, na membrana apical, de um canal de água de aquaporina específico formado pelas células dos ductos coletores. Foram identificadas mais de 10 aquaporinas diferentes em todo o corpo, que são designadas como AQP1, AQP2 e assim por diante. A **Figura 14.16** mostra a função dos canais de água de aquaporina nas células dos ductos coletores. Quando a vasopressina presente no sangue entra no líquido intersticial e liga-se a seu receptor na membrana basolateral, a produção intracelular do segundo mensageiro cAMP aumenta. Isso ativa a enzima proteinoquinase dependente de cAMP (também denominada proteinoquinase A ou PKA) que, por sua vez, fosforila proteínas que aumentam a taxa de fusão de vesículas contendo AQP2 com a membrana apical. Isso leva a um aumento no número de AQP2 inseridas na membrana apical a partir de vesículas no citosol. Isso possibilita um aumento na difusão de água ao longo de seu gradiente de concentração através da membrana apical para dentro da célula. Em seguida, a água difunde-se através dos canais de água de AQP3 e AQP4 na membrana basolateral para dentro do líquido intersticial e, em seguida, entra na corrente sanguínea. (As AQP basolaterais são constitutivamente ativas e não são reguladas pela vasopressina.) Na presença de uma concentração plasmática elevada de

vasopressina, ocorre um acentuado aumento na permeabilidade dos ductos coletores à água. Por conseguinte, a reabsorção passiva de água é máxima, e o volume urinário final é pequeno – menos de 1% da água filtrada.

Na ausência de vasopressina, a permeabilidade dos ductos coletores à água é extremamente baixa, visto que o número de AQP2 na membrana apical é mínimo, e a reabsorção de água é muito pequena a partir desses locais. Por conseguinte, um grande volume de água permanece no túbulo para ser excretado na urina. Essa excreção urinária aumentada, em consequência da baixa concentração de vasopressina, é denominada **diurese aquosa**. A **diurese** refere-se simplesmente a um grande fluxo de urina de qualquer etiologia. Em uma seção subsequente, descreveremos o controle da secreção de vasopressina.

O ***diabetes insípido***, uma doença distinta do outro tipo de diabetes (diabetes melito ou "diabetes sacarino"), ilustra as consequências de distúrbios no controle ou na resposta à vasopressina. O diabetes insípido é causado pela incapacidade da neuro-hipófise de liberar vasopressina (***diabetes insípido central***) ou pela incapacidade dos rins de responder à vasopressina (***diabetes insípido nefrogênico***). Independentemente do tipo de diabetes insípido, a permeabilidade dos ductos coletores à água apresenta-se baixa, mesmo se o paciente estiver desidratado. Observa-se a presença de uma diurese aquosa constante, que pode alcançar até 25 ℓ/dia; nesses casos extremos, pode não ser possível repor a água perdida em consequência diurese, e a doença pode levar à morte em consequência de desidratação e de osmolaridade plasmática muito elevada.

Observe que, na diurese aquosa, ocorre aumento do fluxo de urina, mas não da excreção de solutos. Em todos os outros casos de diurese, denominados **diurese osmótica**, o aumento do fluxo urinário resulta de um aumento primário na excreção de solutos. Por exemplo, a incapacidade de reabsorção normal de Na^+ provoca aumento tanto na excreção de Na^+ quanto na excreção de água, visto que, conforme já discutido, a reabsorção de água depende da reabsorção de solutos. Outro exemplo de diurese osmótica ocorre em indivíduos com diabetes melito não controlado; neste caso, a glicose que escapa da reabsorção, devido à enorme carga filtrada, retém a água no lúmen, causando a sua excreção juntamente com a glicose.

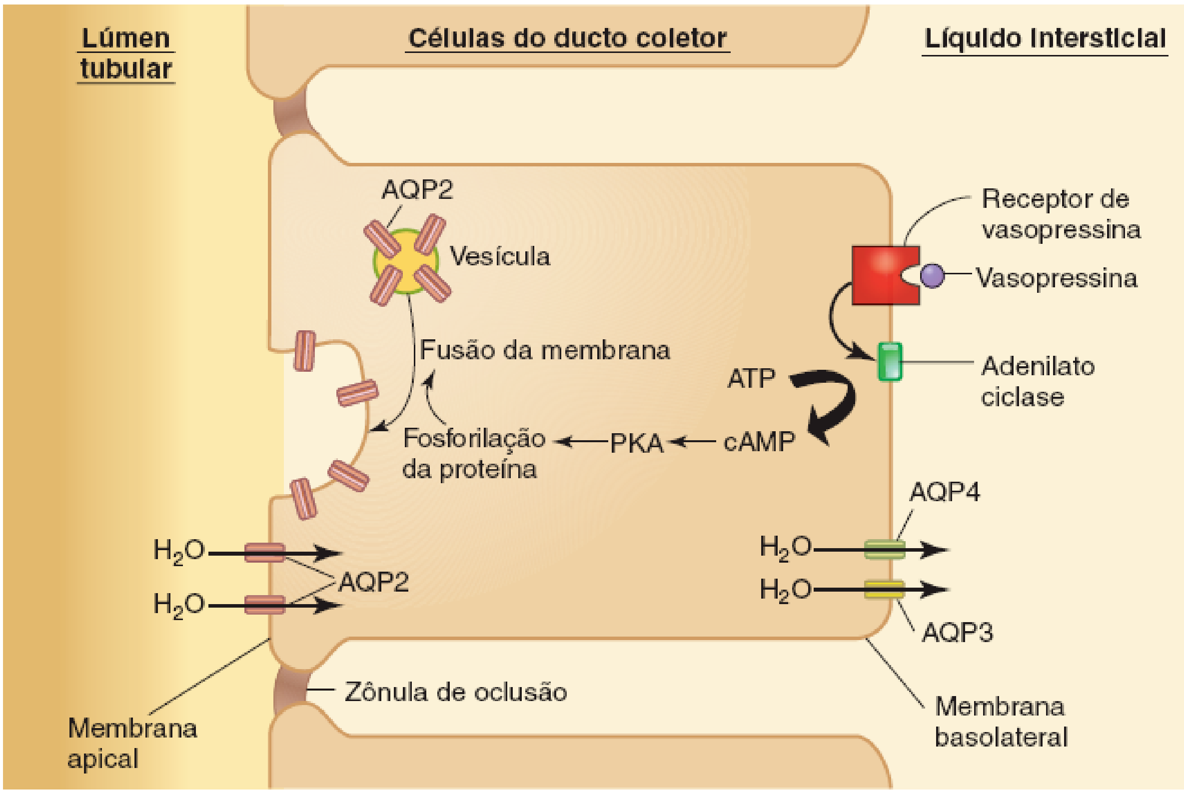


Figura 14.16 A regulação e a função das aquaporinas (AQP) nas células dos ductos coletores para aumentar a reabsorção de água. A ligação da vasopressina a seu receptor aumenta o cAMP intracelular por meio da ativação de uma proteína Gs (não indicada) e ativação subsequente da adenilato ciclase. O cAMP aumenta a atividade da enzima proteinoquinase A (PKA). A PKA aumenta a fosforilação de proteínas específicas, que aumentam a taxa de fusão das vesículas (contendo AQP2) com a membrana apical. Isso leva a um aumento no número de canais de AQP2 na membrana apical. Isso possibilita um aumento na difusão passiva de água para dentro da célula. A água sai da célula através da AQP3 e da AQP4, que não são sensíveis à vasopressina.

Para resumir, qualquer perda de soluto na urina deve ser acompanhada de perda de água (diurese osmótica), porém a recíproca não é verdadeira, isto é, a diurese aquosa não é necessariamente acompanhada de uma perda equivalente de solutos.

Concentração da urina | Sistema multiplicador por contracorrente

Antes de ler esta seção, convém rever vários termos apresentados no Capítulo 4 – **hiposmótico**, **isosmótico** e **hiperosmótico**.

Na seção anterior, descrevemos como os rins produzem um pequeno volume de urina quando a concentração plasmática de vasopressina está elevada. Nessas condições, a urina é concentrada (hiperosmótica) em relação ao plasma. Esta seção descreve os

mecanismos pelos quais essa hiperosmolaridade é alcançada.

A capacidade dos rins de produzir uma urina hiperosmótica constitui um importante determinante da capacidade do indivíduo de sobreviver com um aporte limitado de água. O rim humano pode produzir uma concentração urinária máxima de 1.400 mOsmol/ℓ, quase cinco vezes a osmolaridade do plasma, que tipicamente está situada na faixa de 285 a 300 mOsmol/ℓ (arredondando para 300 mOsmol/ℓ por conveniência). A excreção diária típica de ureia, sulfato, fosfato, outros produtos de degradação e íons é de aproximadamente 600 mOsmol. Por conseguinte, o volume mínimo de água na urina em que essa massa de solutos pode ser dissolvida é igual a

$$\frac{600 \text{ mOsmol/dia}}{1.400 \text{ mOsmol}/\ell} = 0{,}444\ \ell/\text{dia}$$

Esse volume de urina é conhecido como **perda obrigatória de água**. A perda desse volume mínimo de urina contribui para a desidratação quando o aporte de água é muito baixo.

A concentração da urina ocorre quando o líquido tubular flui através dos ductos coletores *medulares*. O líquido intersticial que circunda esses ductos é muito hiperosmótico. Na presença de vasopressina, a água difunde-se para fora dos ductos e penetra no líquido intersticial da medula e, em seguida, entra nos vasos sanguíneos da medula para ser transportada.

A questão fundamental é: Como o líquido intersticial medular torna-se hiperosmótico? A resposta envolve vários fatores inter-relacionados: (1) a anatomia em contracorrente da alça de Henle dos néfrons justamedulares, (2) a reabsorção de NaCl no ramo ascendente dessas alças de Henle, (3) a falta de permeabilidade desses ramos ascendentes à água, (4) a retenção da ureia na medula, e (5) as alças dos vasos retos em forma de grampo de cabelo para reduzir ao máximo a eliminação a partir da medula hiperosmótica. Lembre-se de que a alça de Henle forma uma alça semelhante a um grampo de cabelo entre o túbulo proximal e o túbulo contorcido distal (ver Figura 14.3). O líquido que entra na alça, proveniente do túbulo proximal, flui pelo ramo descendente, faz a curva e, em seguida, flui para cima pelo ramo ascendente. Os fluxos opostos nos dois ramos são denominados fluxos por contracorrente, e toda a alça funciona como um **sistema multiplicador por contracorrente** para criar um líquido intersticial medular hiperosmótico.

Como o túbulo proximal sempre reabsorve Na^+ e água nas mesmas proporções, o líquido que entra no ramo descendente da alça, proveniente do túbulo proximal, possui a mesma osmolaridade do plasma 2 300 mOsmol/ℓ. Por enquanto, iremos omitir o ramo descendente, visto que os eventos que ocorrem nele só podem ser compreendidos no contexto do que está ocorrendo no ramo *ascendente*. Ao longo de toda a extensão do ramo ascendente, o Na^+ e o Cl^- são reabsorvidos a partir do lúmen para o líquido intersticial medular (**Figura 14.17A**). Na porção superior (espessa) do ramo ascendente, essa reabsorção é obtida por meio de transportadores que realizam o cotransporte ativo de Na^+ e Cl^-. Esses transportadores não estão presentes na porção inferior (delgada) do ramo ascendente, de modo que a reabsorção nesse local ocorre por difusão simples. Para simplificar a explicação do multiplicador por contracorrente, iremos tratar todo o ramo ascendente como uma estrutura homogênea que é responsável pela reabsorção ativa de Na^+ e de Cl^-.

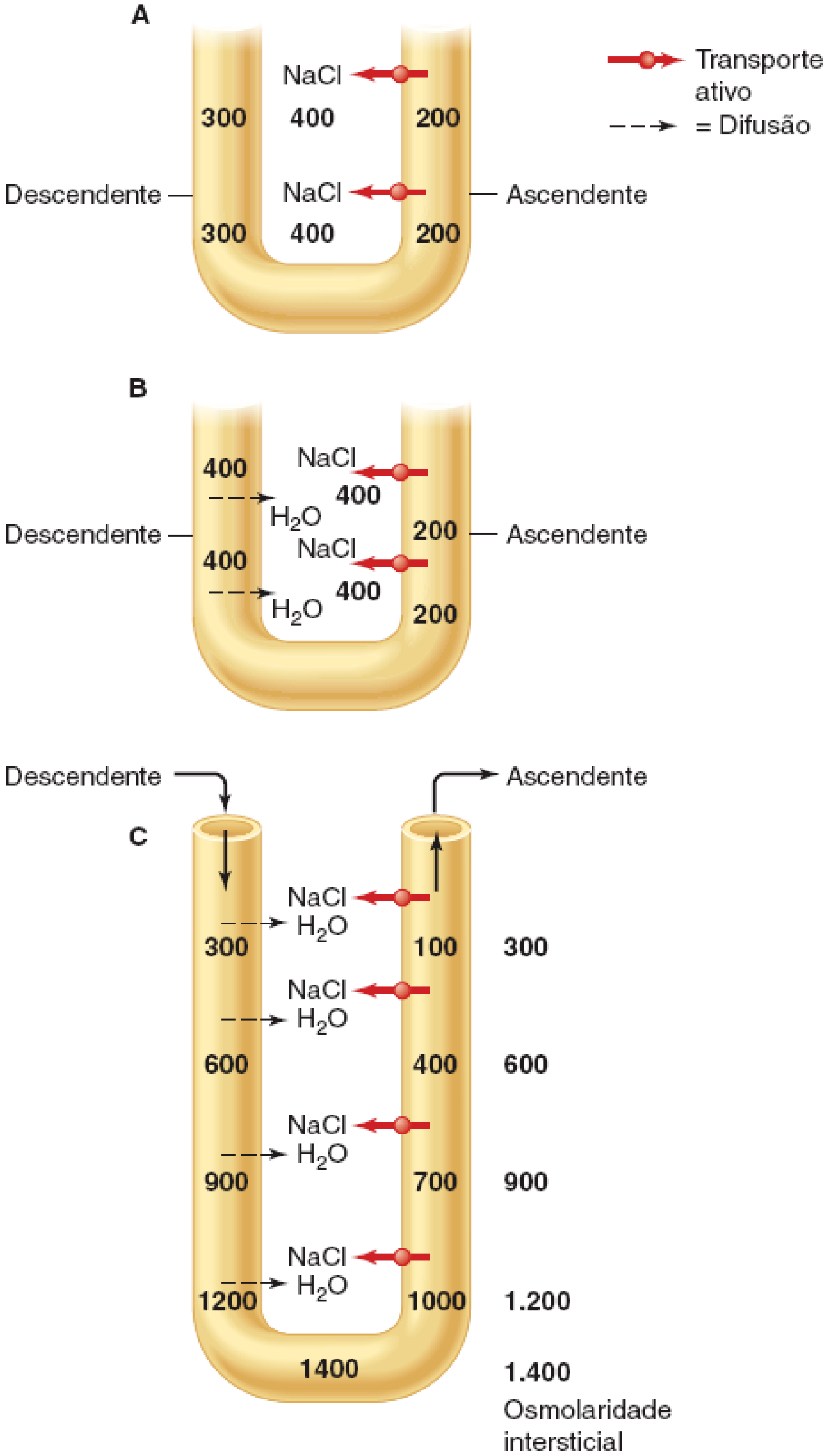


Figura 14.17 Produção de um interstício renal medular hiperosmolar. **A.** Transporte ativo de NaCl no ramo ascendente (impermeável à H_2O). **B.** Reabsorção passiva de H_2O no ramo descendente. **C.** Ocorre multiplicação da osmolaridade com o fluxo de líquido através do lúmen tubular.

Uma característica muito importante é o fato de que *o ramo ascendente é relativamente impermeável à água*, de modo que o sal é acompanhado de uma pequena quantidade de água. O resultado final é que o líquido intersticial da medula torna-se hiperosmótico, em comparação com o líquido do ramo ascendente, visto que o soluto é reabsorvido sem água.

Retornando ao ramo descendente, esse segmento, diferentemente do ramo ascendente, não reabsorve cloreto de sódio e é altamente permeável à água (**Figura 14.17B**). Por conseguinte, ocorre difusão efetiva de água para fora do ramo descendente e para dentro do líquido intersticial mais concentrado, até que as osmolaridades dentro desse ramo e no líquido intersticial sejam novamente iguais. A hiperosmolaridade intersticial é mantida durante esse equilíbrio, visto que o ramo ascendente continua bombeando cloreto de sódio para manter a diferença de concentração entre ele e o líquido intersticial.

Por conseguinte, devido à difusão de água, as osmolaridades do ramo descendente e do líquido intersticial tonam-se iguais, e ambas são mais altas – em 200 mOsmol/ℓ no nosso exemplo – do que a do ramo ascendente. Esta é a essência do sistema: O multiplicador por contracorrente da alça faz com que o líquido intersticial da medula se torne concentrado. É esta

hiperosmolaridade que irá retirar a água dos ductos coletores e concentrar a urina. Entretanto, é preciso considerar um aspecto mais crucial – a "multiplicação".

Até o momento, analisamos esse sistema como se o fluxo através da alça de Henle parasse enquanto o bombeamento de íons e a difusão de água estavam ocorrendo. Verificaremos o que ocorre ao permitir a ocorrência de um fluxo através de toda a extensão dos ramos descendente e ascendente da alça de Henle (**Figura 14.17C**). A diferença de osmolaridade – 200 mOsmol/ℓ – que existe em cada nível horizontal é "multiplicada" à medida que o líquido alcança níveis mais profundos na medula. Quando o líquido alcança a curva da alça, a osmolaridade do líquido tubular e do interstício foi multiplicada para uma osmolaridade muito alta, que pode alcançar 1.400 mOsmol/ℓ. É preciso ter em mente que o mecanismo de transporte ativo do Na^+ e do Cl^- no ramo ascendente (acoplado com a baixa permeabilidade desse segmento à água) constitui o componente essencial do sistema. Sem ele, o fluxo por contracorrente não teria nenhum efeito sobre a alça e a osmolaridade intersticial medular, que simplesmente permaneceria em 300 mOsmol/ℓ em toda a extensão.

Neste momento, temos um líquido intersticial medular concentrado, porém ainda precisamos acompanhar o líquido dentro dos túbulos, desde a alça de Henle, através do túbulo contorcido distal, até o sistema de ductos coletores, utilizando a **Figura 14.18** como guia. Além disso, a reabsorção e retenção da ureia (descritas de modo detalhado mais adiante) contribuem para a osmolaridade intersticial medular máxima. O sistema multiplicador por contracorrente concentra o líquido do ramo descendente, porém, em seguida, diminui a osmolaridade no ramo ascendente, de modo que o líquido que entra no túbulo contorcido distal está, na realidade, mais diluído (hiposmótico) 2 100 mOsmol/ℓ na Figura 14.18 – do que o plasma. O líquido torna-se ainda mais diluído durante a sua passagem pelo túbulo contorcido distal, visto que esse segmento tubular, à semelhança do ramo ascendente, transporta ativamente o Na^+ e o Cl^- para fora do túbulo, porém é relativamente impermeável à água. Em seguida, esse líquido hiposmótico entra no ducto coletor cortical. Devido à reabsorção de volume significativa, o fluxo de líquido no final do ramo ascendente é muito menor do que o fluxo que entra no ramo descendente.

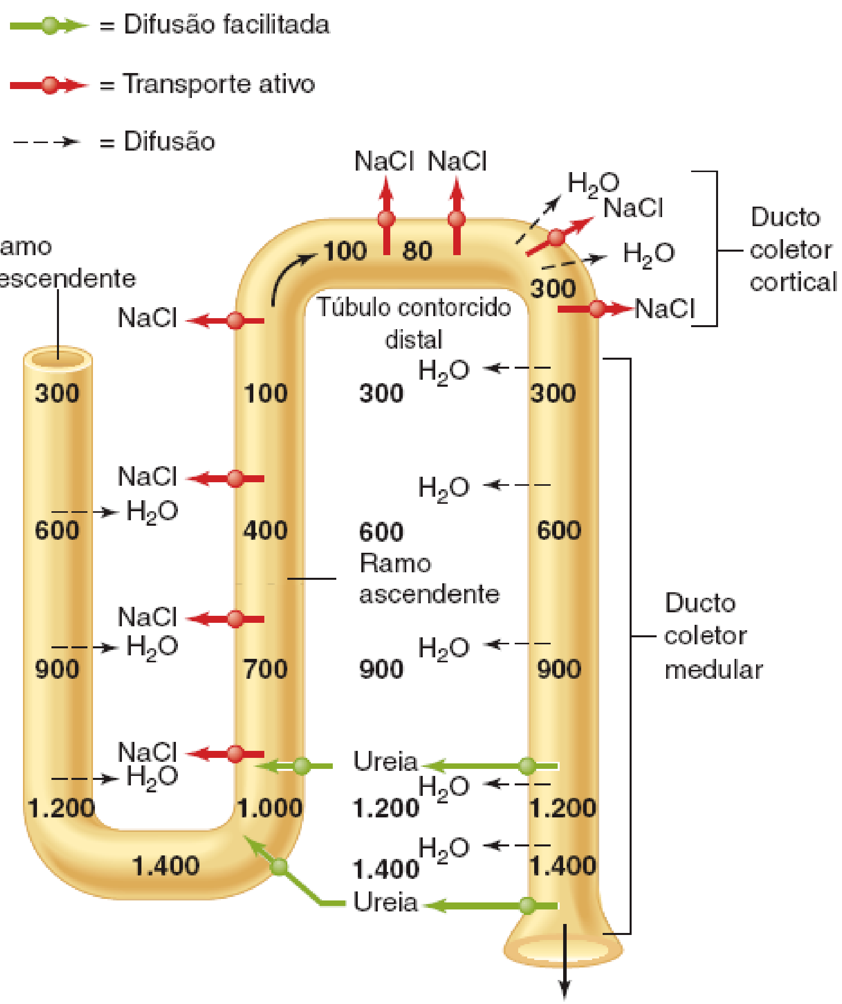


Figura 14.18 Desenho simplificado da geração de um gradiente de osmolaridade do líquido intersticial pelo sistema multiplicador por contracorrente renal e seu papel na formação de urina hiperosmótica na presença de vasopressina. Observe que a medula hiperosmótica depende da reabsorção de NaCl e retenção de ureia (descrita na Figura 14.20).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Determinados tipos de tumores pulmonares secretam um ou mais hormônios. O que ocorreria com a osmolaridade do plasma e da urina e com o volume urinário de um paciente com tumor pulmonar secretor de vasopressina?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Conforme assinalado anteriormente, a vasopressina aumenta a permeabilidade tubular à água nos ductos coletores tanto corticais quanto medulares. Por outro lado, a vasopressina não influencia diretamente a reabsorção de água nas partes do túbulo anteriores aos ductos coletores. Por conseguinte, independentemente da concentração plasmática desse hormônio, o líquido que entra no ducto coletor cortical é hiposmótico. Entretanto, daí em diante, a vasopressina passa a ser de importância crucial. Na presença de concentrações elevadas de vasopressina, a reabsorção de água ocorre por difusão a partir do líquido hiposmótico no ducto coletor cortical até que o líquido, nesse segmento, se torne isosmótico com o líquido intersticial e o plasma peritubular do córtex – isto é, até que alcance mais uma vez 300 mOsmol/ℓ.

Em seguida, o líquido tubular isosmótico entra e flui pelos ductos coletores *medulares*. Na presença de concentrações plasmáticas elevadas de vasopressina, a água difunde-se para fora dos ductos e penetra no líquido intersticial medular em consequência da elevada osmolaridade estabelecida nesse local pelo sistema multiplicador por contracorrente da alça e pela retenção de ureia. Em seguida, essa água entra nos capilares medulares e é transportada para fora dos rins pelo sangue venoso. Ocorre reabsorção de água em toda a extensão dos ductos coletores medulares, de modo que, na presença de vasopressina, o líquido no final desses ductos possui essencialmente a mesma osmolaridade do líquido intersticial que circunda a curva das alças – isto é, na base da medula. Por meio desse mecanismo, a urina final é hiperosmótica. Ao reter o máximo possível de água, os rins reduzem ao máximo a velocidade com que a desidratação ocorre durante a privação de água.

Em contrapartida, quando a concentração plasmática de vasopressina está baixa, os ductos coletores tanto corticais quanto medulares são relativamente impermeáveis à água. Em consequência, ocorre excreção de um grande volume de urina hiposmótica, eliminando, assim, um excesso de água no corpo.

Circulação medular. Conforme descrito anteriormente, surge uma importante questão relativa ao sistema por contracorrente: Por que o sangue que flui através dos capilares medulares não elimina o gradiente de contracorrente estabelecido pelas alças de Henle? Poderíamos pensar que, à medida que o plasma com a osmolaridade habitual de 300 mOsm/ℓ entra no meio altamente concentrado da medula, deve ocorrer uma difusão maciça efetiva de Na^+ e de Cl^- para dentro dos capilares e de água para fora deles, de modo que o gradiente intersticial seria "eliminado". Entretanto, os vasos sanguíneos na medula (vasos retos) formam alças em grampo de cabelo, que seguem um percurso paralelo às alças de Henle e aos ductos coletores medulares. Como mostra a **Figura 14.19**, o sangue entra no ápice da alça dos vasos em uma osmolaridade de 300 mOsm/ℓ, e, à medida que o sangue flui pela alça cada vez mais profundamente na medula, o Na^+ e o Cl^- difundem-se de fato para dentro do vaso – e a água para fora dele. Entretanto, após alcançar a curva da alça, o sangue passa a fluir para cima no vaso ascendente, onde o processo é quase totalmente revertido. Por conseguinte, a estrutura dos vasos retos em alça semelhante a grampo de cabelo reduz ao máximo a perda excessiva de solutos do interstício por *difusão*. Ao mesmo tempo, tanto o sal quanto a água que estão sendo reabsorvidos das alças de Henle e dos ductos coletores são transportados em quantidades equivalentes por *fluxo de massa*, conforme determinado pelas forças de Starling capilares habituais. Isso mantém o gradiente de contracorrente em estado de equilíbrio dinâmico estabelecido pelas alças de Henle. Devido ao NaCl e à água reabsorvidos a partir da alça de Henle e dos ductos coletores, a quantidade de fluxo sanguíneo que deixa os vasos retos é pelo menos duas vezes maior que o fluxo sanguíneo que entra neles. Por fim, o fluxo sanguíneo total que passa por todos os vasos retos representa uma pequena porcentagem do fluxo sanguíneo renal total. Isso ajuda a reduzir ao máximo a eliminação do interstício hipertônico da medula.

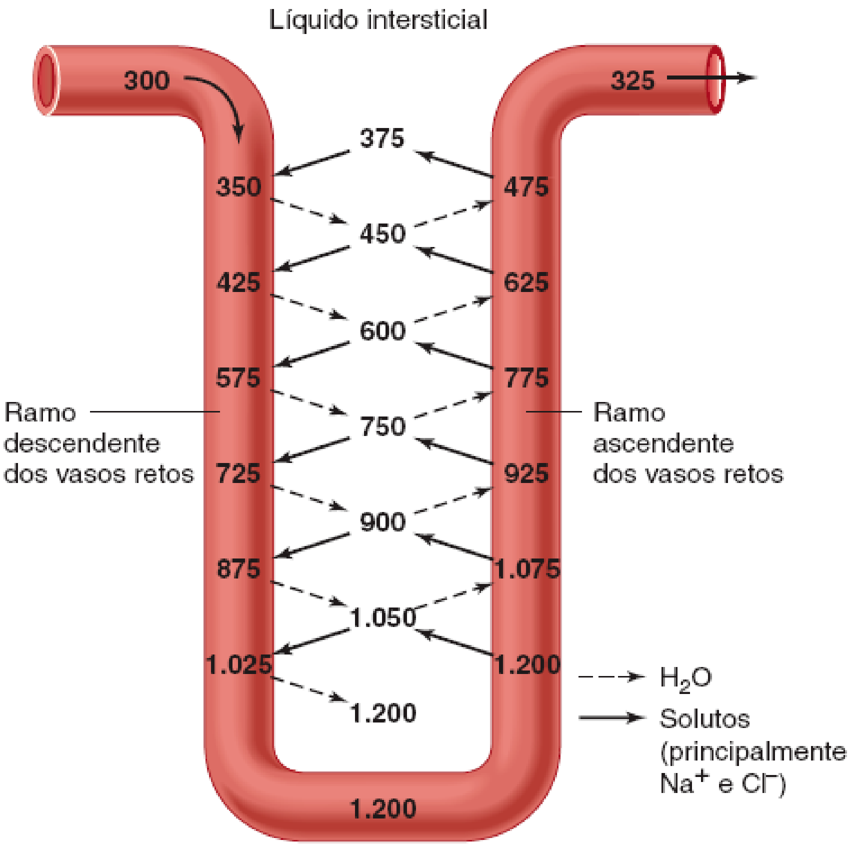


Figura 14.19 Função dos vasos retos para manter a medula renal intersticial hipertônica. Todos os movimentos de água e de solutos ocorrem por difusão. A figura não mostra a captação simultânea de líquido intersticial por fluxo de massa.

Reciclagem da ureia ajuda a estabelecer um interstício medular hipertônico. Conforme acabamos de descrever, o sistema multiplicador por contracorrente estabelece um interstício medular hipertônico que os vasos retos ajudam a preservar. Já verificamos como a reabsorção de água no túbulo proximal medeia a reabsorção de ureia por difusão. À medida que a ureia passa pela parte restante do néfron, ela é reabsorvida, secretada no túbulo e, em seguida, novamente reabsorvida (**Figura 14.20**). Esse processo captura a ureia, uma molécula osmoticamente ativa, no interstício medular, aumentando, dessa maneira, a sua osmolaridade. De fato, conforme ilustrado na Figura 14.18, a ureia contribui para a osmolaridade total da medula renal.

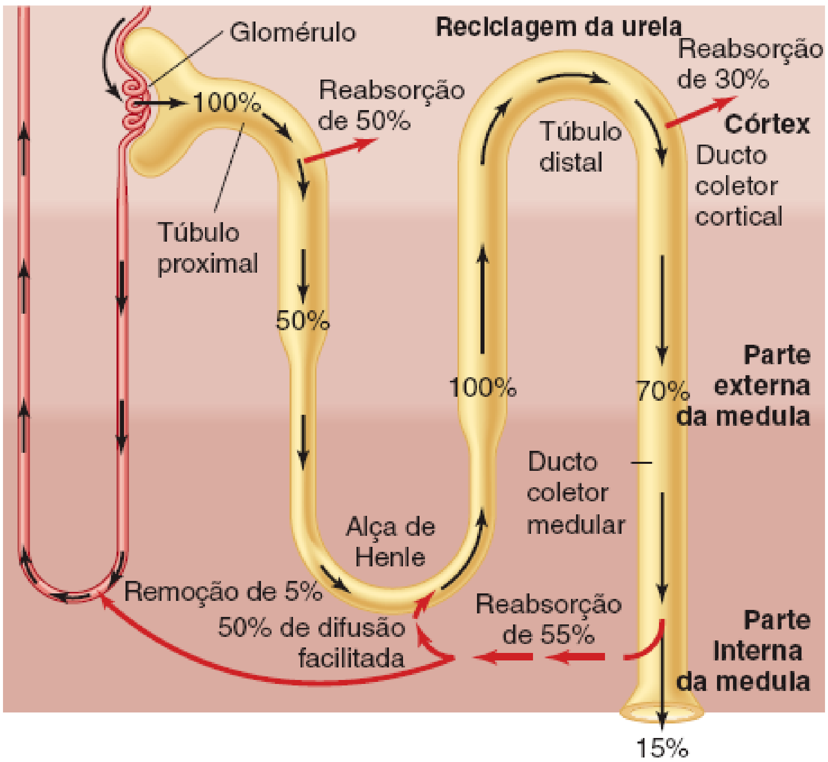


Figura 14.20 Reciclagem da ureia. A reciclagem da ureia "captura" a ureia na medula interna, o que aumenta a osmolaridade e ajuda a estabelecer e manter a hipertonicidade.

A ureia é livremente filtrada no glomérulo. Cerca de 50% da ureia filtrada sofrem reabsorção no túbulo proximal, enquanto os 50% remanescentes entram na alça de Henle. Nos ramos descendentes e ascendentes delgados da alça de Henle, a ureia que se acumulou no interstício medular é secretada de volta no lúmen tubular por meio de difusão facilitada. Por conseguinte, praticamente toda a ureia que foi filtrada originalmente no glomérulo está presente no líquido que entra no túbulo distal. Parte da ureia original é reabsorvida do túbulo distal e do ducto coletor cortical. Em seguida, cerca da metade da ureia é reabsorvida a partir do ducto coletor *medular*, enquanto apenas 5% sofrem difusão nos vasos retos. A quantidade remanescente é secreta de volta na alça de Henle. Quinze por cento da ureia originalmente filtrada permanece no ducto coletor e são excretados na urina. Essa reciclagem da ureia através do interstício medular e a sua captação mínima pelos vasos retos retêm a ureia e contribuem para a elevada osmolaridade mostrada na Figura 14.18. É interessante assinalar que a concentração intersticial medular de ureia está aumentada nos estados antidiuréticos e contribui para a reabsorção de água. Isso ocorre devido à vasopressina que, além de seus efeitos sobre a permeabilidade à água, também aumenta a permeabilidade dos ductos coletores medulares internos à ureia.

Resumo do controle do volume e osmolaridade da urina pela vasopressina. Este é um bom momento para rever a reabsorção de água e o papel da vasopressina na produção de uma urina concentrada ou diluída. A **Figura 14.21** fornece uma maneira conveniente de fazer essa revisão. Em primeiro lugar, observe que cerca de 60 a 70% do volume reabsorvido no néfron justamedular não são controlados pela vasopressina e ocorrem isosmoticamente no túbulo proximal. O efeito direto da vasopressina nos ductos coletores atua no desenvolvimento de uma osmolaridade aumentada no interstício medular renal. Em consequência, ocorre aumento da reabsorção de água a partir do lúmen no ramo descendente delgado da alça de Henle, com resultante elevação da osmolaridade no líquido tubular, embora a vasopressina não exerça um efeito direto sobre a alça. Um aspecto interessante da Figura 14.21, que pode não parecer óbvio, é porque a osmolaridade máxima na alça de Henle é menor na ausência de vasopressina. Conforme assinalado anteriormente, isso se deve ao fato de que a vasopressina estimula a reabsorção de ureia nos ductos coletores medulares (ver Figura 14.20). Na ausência desse efeito da vasopressina, a concentração de ureia na medula diminui. Como a ureia é responsável por pelo menos metade dos solutos na medula (ver Figura 14.18), a osmolaridade máxima na base da alça de Henle (localizada na medula) está diminuída.

Observe que a osmolaridade do líquido tubular diminui na segunda metade da alça de Henle em ambas as condições, enquanto não ocorre nenhuma alteração no volume de líquido tubular; isso reflete a reabsorção seletiva de solutos no líquido tubular nesses segmentos do néfron impermeáveis à água. Por conseguinte, a vasopressina constitui o determinante final do volume de urina excretada e da concentração de urina em quaisquer condições. Na ausência de vasopressina, ocorre reabsorção mínima de água nos ductos coletores, de modo que há pouca diminuição no volume do filtrado; isso resulta em diurese e urina hiposmótica. Na presença de vasopressina máxima, como, por exemplo, durante uma grave restrição de água, a maior parte da água sofre reabsorção nos ductos coletores, resultando em volume urinário muito pequeno (antidiurese) e urina hipertônica. Na realidade, a maioria dos seres humanos com acesso à água apresenta uma concentração intermediária de vasopressina no sangue.

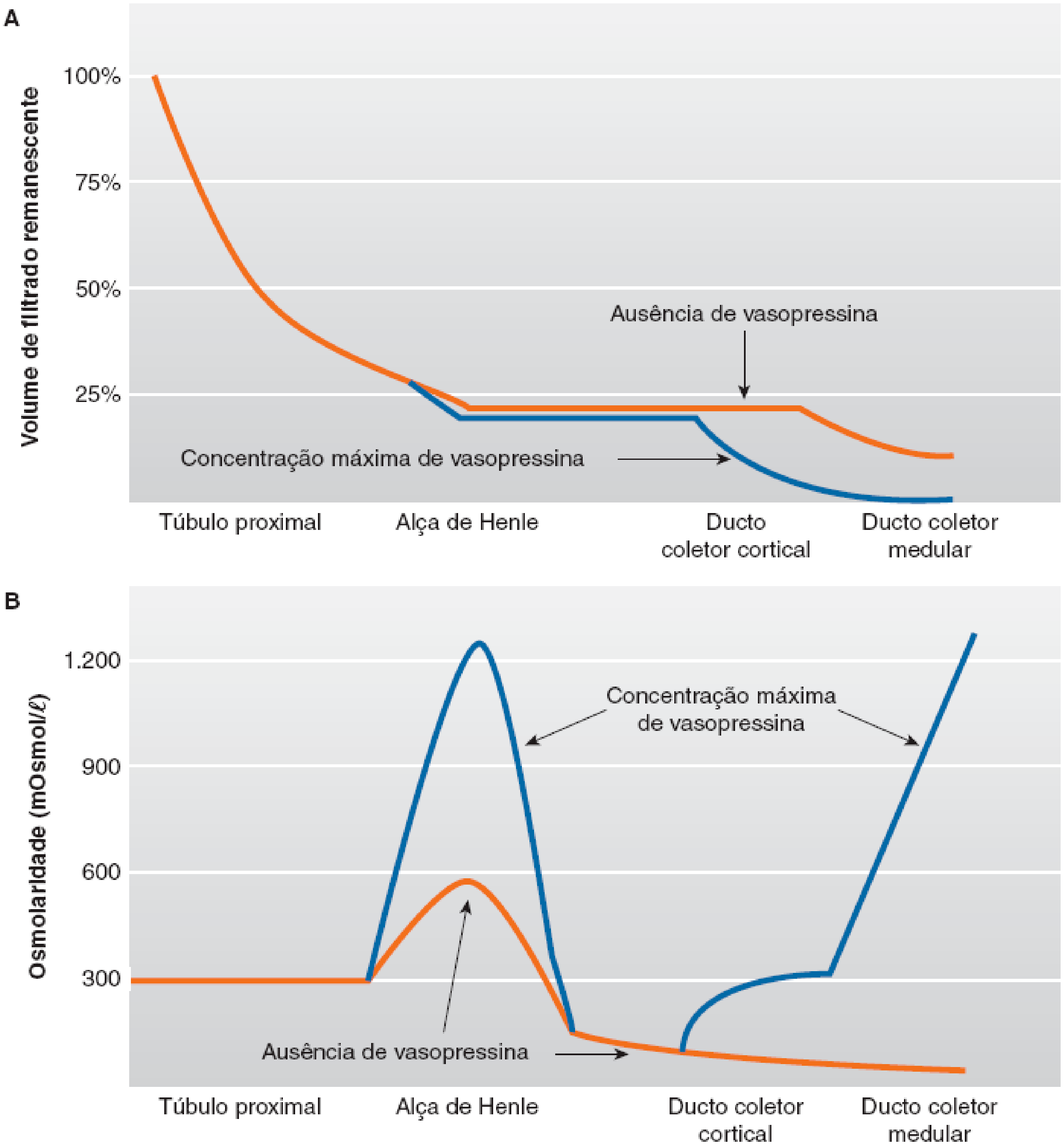


Figura 14.21 O efeito da ausência de vasopressina e da concentração máxima de vasopressina no sangue sobre o volume remanescente de filtrado no néfron (**A**) e a osmolaridade do líquido tubular ao longo do néfron (**B**).

14.8 Regulação renal do sódio

Nos indivíduos sadios, a excreção urinária de Na^+ aumenta quando ocorre um excesso de sódio no corpo e diminui quando surge um déficit de sódio. Essas respostas homeostáticas são tão precisas que o sódio corporal total normalmente só varia em um pequeno percentual, apesar de uma ampla variedade no aporte de sódio e ocorrência ocasional de grandes perdas através da pele e do trato gastrintestinal.

Conforme já assinalado, o Na^+ é livremente filtrado dos capilares glomerulares para dentro do espaço de Bowman e sofre reabsorção ativa, porém não é secretado. Por conseguinte,

$$Na^+ \text{ excretado} = Na^+ \text{ filtrado} - Na^+ \text{ reabsorvido}$$

Os rins têm a capacidade de ajustar a excreção de Na^+ ao modificar ambos os processos localizados à direita da equação. Por exemplo, quando o sódio corporal total diminui por qualquer motivo, a sua excreção diminui abaixo dos níveis normais, visto que a sua reabsorção aumenta.

A primeira questão para compreender as respostas que controlam a reabsorção de Na^+ é determinar quais os impulsos que as iniciam, isto é, que variáveis são realmente percebidas pelos receptores? De modo surpreendente, não existe nenhum receptor importante capaz de detectar a quantidade total de sódio no corpo. Na verdade, as respostas que regulam a excreção urinária de

Na^+ são iniciadas principalmente por vários barorreceptores cardiovasculares, como o seio carótico, e por sensores nos rins que monitoram a carga filtrada de Na^+.

Conforme descrito no Capítulo 12, os barorreceptores respondem a mudanças de pressão dentro do sistema circulatório e iniciam reflexos que rapidamente regulam essas pressões, atuando sobre o coração, as artérias e as veias. A nova informação neste capítulo é que *a regulação das pressões cardiovasculares pelos barorreceptores também proporciona simultaneamente uma regulação do sódio corporal total*.

A distribuição da água entre os compartimentos de líquidos no corpo depende, em grande parte, da concentração de solutos no líquido extracelular. O Na^+ é o principal soluto extracelular, constituindo, juntamente com ânions associados, cerca de 90% desses solutos. Por conseguinte, alterações no sódio corporal total resultam em mudanças semelhantes no volume extracelular. Como o volume extracelular compreende o volume plasmático e o volume intersticial, o volume plasmático também está diretamente relacionado com o sódio corporal total. No Capítulo 12, verificamos que o volume plasmático constitui um importante determinante das pressões arteriais nas veias, nas câmaras cardíacas e nas artérias. Por conseguinte, a cadeia que liga o sódio corporal total às pressões cardiovasculares está completa: baixo nível de sódio corporal total leva a baixo volume plasmático, o qual leva à diminuição das pressões cardiovasculares. Essas pressões mais baixas, por meio de barorreceptores, iniciam reflexos que influenciam as arteríolas e túbulos renais, de modo a diminuir a TFG e a aumentar a reabsorção de Na^+. Esses últimos eventos diminuem a excreção de Na^+, retendo, assim, o Na^+ (e, portanto, a água) no corpo e impedindo a ocorrência de reduções adicionais do volume plasmático e das pressões cardiovasculares. Os aumentos no sódio corporal total exercem efeitos reflexos inversos.

Para resumir, a quantidade de Na^+ no corpo determina o volume de líquido extracelular, cujo componente – volume plasmático – ajuda a determinar as pressões cardiovasculares que iniciam as respostas que controlam a excreção de Na^+.

Controle da TFG

A **Figura 14.22** fornece um resumo dos principais mecanismos pelos quais um exemplo de aumento da perda de Na^+ e de água provoca uma redução da TFG. A principal causa direta da redução da TFG consiste em diminuição da pressão de filtração glomerular efetiva. Isso ocorre tanto em consequência de uma redução da pressão arterial nos rins e, de modo mais importante, quanto como resultado dos reflexos que atuam sobre as arteríolas renais. Observe que esses reflexos constituem os reflexos barorreceptores básicos descritos no Capítulo 12 – uma redução das pressões cardiovasculares provoca vasoconstrição reflexa mediada neuralmente em muitas áreas do corpo. Como veremos adiante, os hormônios angiotensina II e vasopressina também participam nessa resposta vasoconstritora renal.

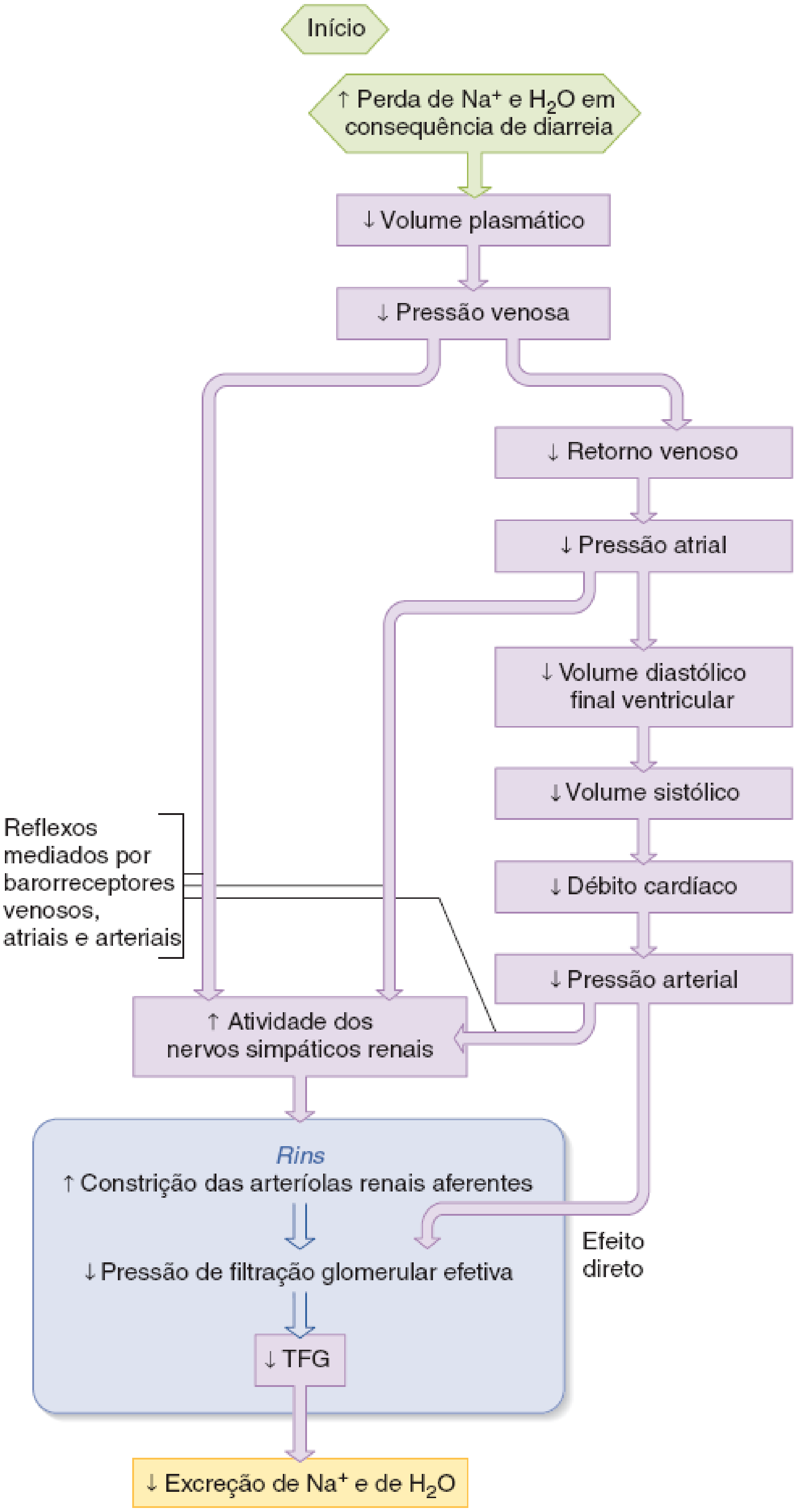


Figura 14.22 Vias reflexas diretas e mediadas neuralmente pelas quais a TFG e, portanto, a excreção de Na^+ e de água diminuem quando ocorre diminuição do volume plasmático.

Por outro lado, um aumento da TFG é habitualmente induzido por impulsos neurais e endócrinos, quando um aumento no nível de sódio corporal total aumenta o volume plasmático. Essa elevação da TFG contribui para a perda renal aumentada de Na^+, normalizando o volume extracelular.

Controle da reabsorção de Na^+

Para a regulação da excreção de Na^+ a longo prazo, o controle da reabsorção de Na^+ é mais importante que o da TFG. O principal fator que determina a taxa de reabsorção tubular de Na^+ é o hormônio aldosterona.

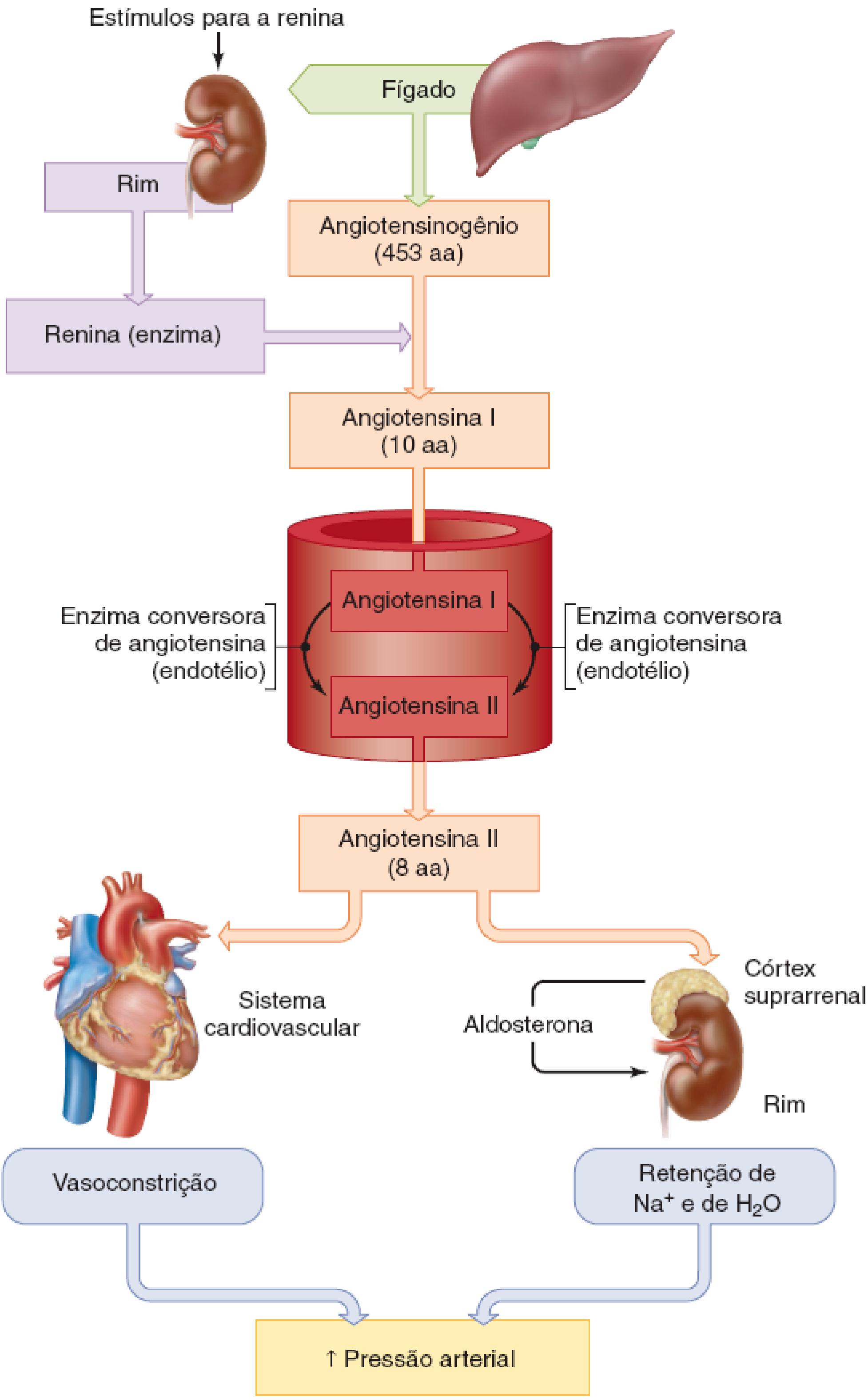


Figura 14.23 Resumo do sistema renina-angiotensina e estimulação da secreção de aldosterona pela angiotensina II. A enzima conversora de angiotensina (ECA) está localizada na superfície das células endoteliais dos capilares. A concentração plasmática de renina constitui o fator limitador de velocidade no sistema renina-angiotensina, isto é, trata-se do principal determinante da concentração plasmática de angiotensina II. (aa = Aminoácidos)

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que efeito teria um inibidor da ECA sobre a secreção de renina e a produção de angiotensina II? Que efeito teria um bloqueador dos receptores de angiotensina II (BRA) sobre a secreção de renina e a produção de angiotensina II? (*Dica:* ver também a Figura 14.24.)

As respostas podem ser encontradas no final do capítulo.

Aldosterona e o sistema renina-angiotensina. O córtex suprarrenal produz um hormônio esteroide, a **aldosterona**, que estimula a reabsorção de Na^+ pelo túbulo contorcido distal e pelos ductos coletores corticais. Uma ação que afeta essas últimas porções do túbulo é exatamente o que se esperaria de um impulso de ajuste preciso, visto que a maior parte do Na^+ filtrado já foi absorvida

quando o filtrado alcança as partes distais do néfron. Quando o nível de aldosterona está muito baixo, cerca de 2% do Na^+ filtrado (o equivalente a 35 g de cloreto de sódio por dia) não são reabsorvidos, porém excretados. Por outro lado, quando a concentração plasmática de aldosterona está elevada, praticamente todo o Na^+ que alcança o túbulo distal e os ductos coletores distais sofrem reabsorção. Normalmente, a concentração plasmática de aldosterona e a quantidade excretada de Na^+ situam-se em algum ponto entre esses extremos.

Em oposição à vasopressina, que é um peptídio de ação rápida, a aldosterona é um esteroide e atua mais lentamente, visto que induz alterações na expressão gênica e na síntese de proteínas. No caso do néfron, as proteínas participam no transporte de Na^+. Examine mais uma vez a Figura 14.14B. A aldosterona induz a síntese dos canais iônicos e bombas mostrados no ducto coletor cortical.

Quando o indivíduo consome uma dieta rica em sódio, a secreção de aldosterona é baixa, enquanto torna-se alta quando o indivíduo ingere uma dieta com baixo teor de sódio ou apresenta depleção de sódio por algum outro motivo. O que controla a secreção de aldosterona nessas circunstâncias? A resposta é o hormônio angiotensina II, que atua diretamente sobre o córtex suprarrenal, estimulando a secreção de aldosterona.

A **angiotensina II** é um componente do **sistema renina-angiotensina**, conforme resumido na **Figura 14.23**. A **renina** é uma enzima secretada pelas células justaglomerulares do aparelho justaglomerular dos rins (consulte as Figuras 14.4A e 14.5). Uma vez na corrente sanguínea, a renina cliva um pequeno polipeptídio, a **angiotensina I**, a partir de uma grande proteína plasmática, o **angiotensinogênio**, que é produzido pelo fígado. A angiotensina I, um peptídio biologicamente inativo, sofre então outra clivagem para formar angiotensina II, o agente ativo do sistema renina-angiotensina. Essa conversão é mediada por uma enzima, conhecida como **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, que é encontrada em concentrações muito altas na superfície apical das células endoteliais capilares. A angiotensina II exerce muitos efeitos, porém os mais importantes consistem na estimulação da secreção de aldosterona e na constrição das arteríolas (descrita no Capítulo 12). O nível plasmático de angiotensina II está elevado durante a depleção de NaCl e baixo quando o aporte de NaCl está alto. É essa alteração na angiotensina II que produz as mudanças na secreção de aldosterona.

O que provoca as mudanças na concentração plasmática de angiotensina II com alterações no equilíbrio do sódio? O angiotensinogênio e a enzima conversora de angiotensina estão habitualmente presentes em excesso, de modo que o fator limitador de velocidade na formação de angiotensina II é a concentração plasmática de renina. Por conseguinte, a cadeia de eventos na depleção de sódio consiste em aumento da secreção de renina → aumento da concentração plasmática de renina → aumento da concentração plasmática de angiotensina I → aumento da concentração plasmática de angiotensina II → aumento da liberação de aldosterona → aumento da concentração plasmática de aldosterona.

Quais são os mecanismos pelos quais a depleção de sódio provoca aumento na secreção de renina (**Figura 14.24**)? Existem pelo menos três impulsos distintos para as células justaglomerulares: (1) os nervos simpáticos renais, (2) os barorreceptores intrarrenais e (3) a mácula densa (ver Figura 14.5). Este é um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas (como a secreção de renina) são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

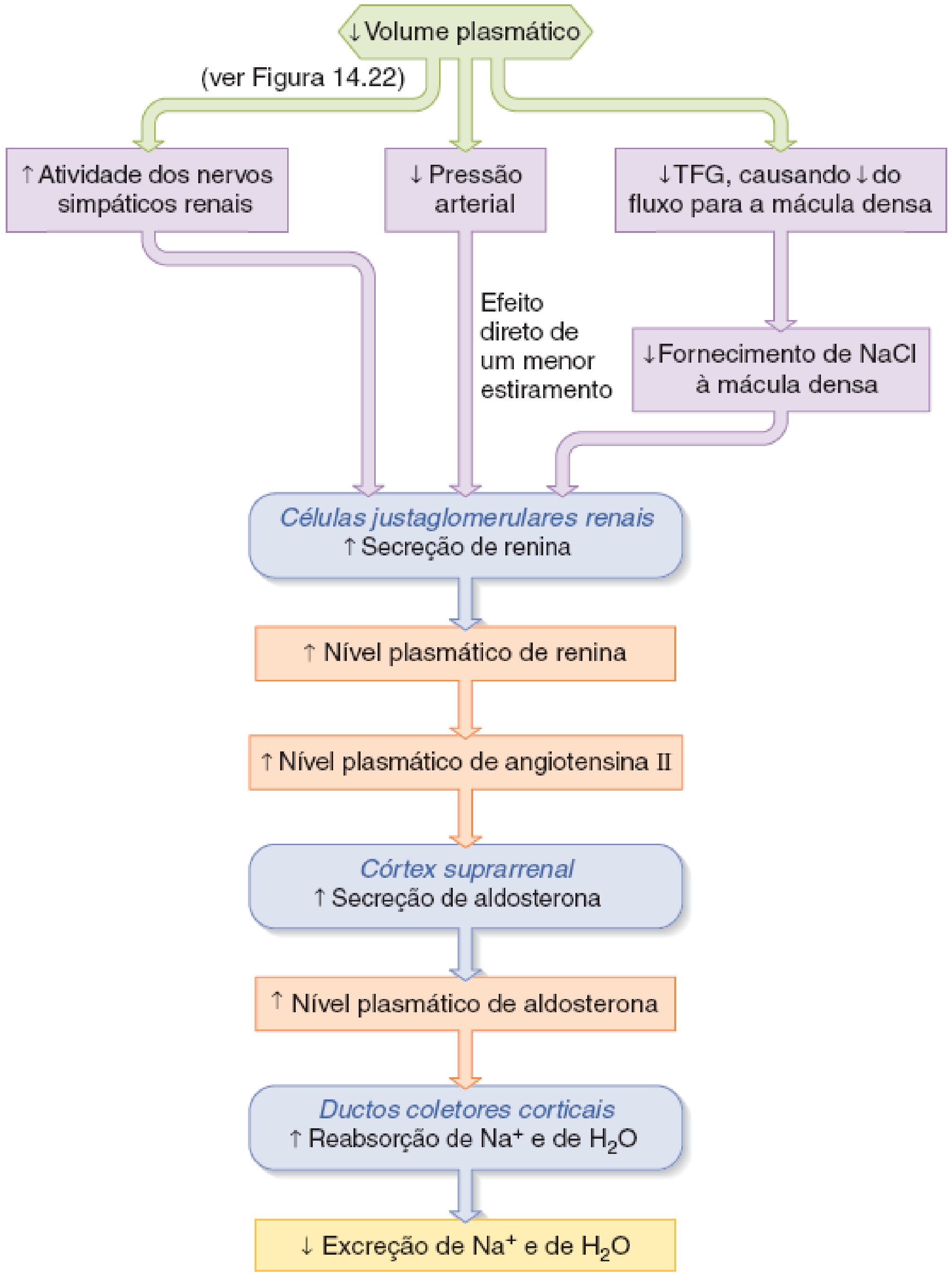


Figura 14.24 Vias pelas quais a diminuição do volume plasmático leva, por meio do sistema renina-angiotensina e da aldosterona, a um aumento da reabsorção de Na^+ pelos ductos coletores corticais e, portanto, a uma diminuição da excreção de Na^+.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual seria o efeito da denervação (remoção do impulso neural simpático) dos rins sobre a excreção de Na^+ e de água?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os nervos simpáticos renais inervam diretamente as células justaglomerulares, e um aumento na atividade desses nervos estimula a secreção de renina. Isso faz sentido, visto que esses nervos são ativados, de modo reflexo, por meio de barorreceptores sempre que uma redução do sódio corporal (e, portanto, do volume plasmático) reduzir as pressões cardiovasculares (ver Figura 14.22).

Os outros dois impulsos para o controle da liberação de renina – os barorreceptores intrarrenais e a mácula densa – estão contidos dentro dos rins e não exigem nenhum estímulo neuroendócrino externo (embora esse estímulo possa influenciá-los). Conforme assinalado anteriormente, as células justaglomerulares estão localizadas nas paredes das arteríolas aferentes. São sensíveis à pressão dentro dessas arteríolas e, portanto, atuam como **barorreceptores intrarrenais**. Quando a pressão arterial nos rins diminui, como ocorre quando o volume plasmático está diminuído, essas células sofrem menos estiramento e, em consequência, secretam mais renina (ver Figura 14.24). Por conseguinte, as células justaglomerulares respondem

simultaneamente aos efeitos combinados do impulso simpático, desencadeado por barorreceptores externos aos rins, e a sua própria sensibilidade à pressão.

O outro impulso interno para as células justaglomerulares provém da mácula densa que, conforme assinalado anteriormente, está localizada próximo às extremidades dos ramos ascendentes da alça de Henle (ver Figura 14.2). A mácula densa detecta a quantidade de Na^+ no líquido tubular que flui por ela. Uma diminuição na concentração de Na^+ provoca a liberação de fatores parácrinos, que se difundem da mácula densa para as células JG adjacentes, ativando-as e causando a liberação de renina. Por conseguinte, de maneira indireta, esse mecanismo é sensível a mudanças no aporte de sódio. Se o aporte de sal for baixo, menor quantidade de Na^+ é filtrada, e menor quantidade aparece na mácula densa. Por outro lado, um aporte elevado de sal irá causar uma taxa muito lenta de liberação de renina. Se a pressão arterial estiver significativamente diminuída, a taxa de filtração glomerular pode diminuir. Isso irá reduzir a velocidade do fluxo tubular, de modo que menor quantidade de Na^+ será apresentada à mácula densa. Esse impulso também resulta em aumento da liberação de renina ao mesmo tempo que os nervos simpáticos e os barorreceptores intrarrenais fazem o mesmo (ver Figura 14.24).

A importância desse sistema é ressaltada pela considerável redundância no controle da secreção de renina. Além disso, conforme ilustrado na Figurar 14.24, todos os vários mecanismos podem participar ao mesmo tempo.

Ao ajudar a regular o equilíbrio do sódio e, portanto, o volume plasmático, o sistema renina-angiotensina contribui para o controle da pressão arterial. Entretanto, esta não é a única maneira pela qual ele influencia a pressão arterial. Conforme assinalado no Capítulo 12, lembre-se de que a angiotensina II é um potente constritor de arteríolas em muitas partes do corpo, e que esse efeito sobre a resistência periférica aumenta a pressão arterial.

Foram desenvolvidos fármacos para manipular os componentes de angiotensina II e de aldosterona do sistema. Os inibidores da ECA, como ***lisinopril***, reduzem a produção de angiotensina II a partir da angiotensina I ao inibir a enzima conversora de angiotensina. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina II, como a ***losartana***, impedem a ligação da angiotensina II a seu receptor no tecido-alvo (p. ex., músculo liso vascular e córtex suprarrenal). Por fim, determinados fármacos, como a ***eplerenona***, bloqueiam a ligação da aldosterona a seu receptor no rim. Embora essas classes de fármacos tenham diferentes mecanismos de ação, todas são efetivas no tratamento da hipertensão. Isso ressalta o fato de que muitas formas de hipertensão podem ser atribuídas à incapacidade dos rins de excretar adequadamente Na^+ e água.

Peptídio natriurético atrial. Outro agente de controle é o **peptídio natriurético atrial** (ANP; do inglês, *atrial natriuretic peptide*), também conhecido como fator natriurético atrial (FNA) ou hormônio natriurético atrial (ANH; do inglês, *atrial natriuretic hormone*). As células nos átrios cardíacos sintetizam e secretam ANP. O ANP atua sobre vários segmentos tubulares para inibir a reabsorção de Na^+. Além disso, pode atuar sobre os vasos sanguíneos renais para aumentar a TFG, o que contribui ainda mais para o aumento da excreção de Na^+ (e de água). A diurese osmótica que é causada por um aumento na excreção de Na^+ é denominada **natriurese**. O ANP também inibe diretamente a secreção de aldosterona, o que leva a aumento na excreção de Na^+. Como seria previsto, a secreção de ANP aumenta quando existe um excesso de sódio no corpo, porém o estímulo para esse aumento da secreção não consiste em alterações na concentração de Na^+. Com efeito, utilizando a mesma lógica (apenas em sentido contrário) que se aplica ao controle da secreção de renina e de aldosterona, a secreção de ANP aumenta, devido à expansão do volume plasmático que acompanha o aumento do sódio corporal. O estímulo específico consiste em aumento da distensão atrial (**Figura 14.25**).

Interação da pressão arterial e da função renal. A pressão arterial constitui um importante estímulo no controle da reabsorção de Na^+. Anteriormente, descrevemos como a pressão arterial constitui um sinal para reflexos importantes (envolvendo o sistema renina-angiotensina e a aldosterona), que influenciam a reabsorção de Na^+. Agora, iremos ressaltar que a pressão arterial também atua localmente sobre os próprios túbulos. Especificamente, uma *elevação* da pressão arterial *inibe* a reabsorção de Na^+ e, portanto, aumenta a excreção de Na^+ (e, consequentemente, de água), em um processo denominado **natriurese por pressão**. O mecanismo de transdução efetivo desse efeito direto ainda não está estabelecido.

Em resumo, uma elevação da pressão arterial diminui a reabsorção de Na^+ por meio de dois mecanismos: (1) inibe a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e (2) atua também localmente sobre os túbulos. Por outro lado, uma redução da pressão arterial diminui a excreção de Na^+ ao estimular o sistema renina-angiotensina-aldosterona e ao atuar sobre os túbulos, intensificando a reabsorção de Na^+.

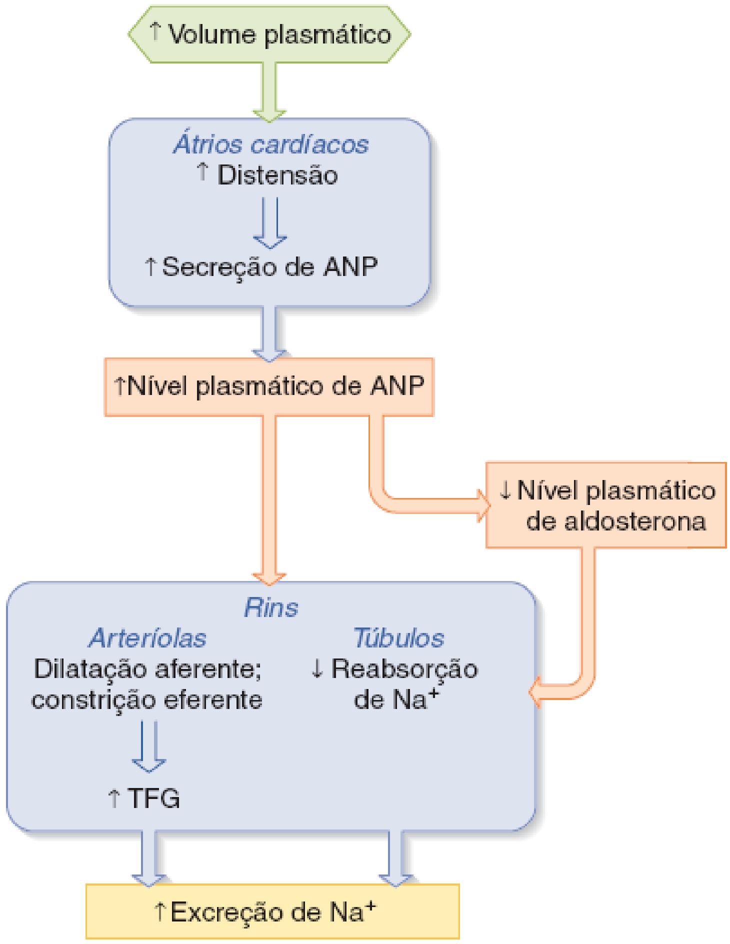


Figura 14.25 O peptídio natriurético atrial (ANP) aumenta a excreção de Na^+.

Esta é uma boa oportunidade para rever a Figura 12.60, que descreve a forte relação causal e recíproca entre a pressão arterial e o volume sanguíneo, cujo resultado é o de que o volume sanguíneo constitui, talvez, o principal determinante da pressão arterial a longo prazo. Como mostra a Figura 12.60, o efeito direto da pressão arterial sobre a excreção de Na^+ constitui um dos principais elos nessas relações. Uma hipótese formulada é a de que muitos indivíduos que desenvolvem hipertensão o fazem porque seus rins, por algum motivo, não excretam o Na^+ em quantidades suficientes em resposta a uma pressão arterial normal. Por conseguinte, nessa pressão normal, ocorre retenção de certa quantidade de sódio dietético, expandindo, assim, o volume plasmático. Isso provoca uma elevação da pressão arterial suficiente para produzir uma excreção adequada de Na^+ para manter um equilíbrio com o aporte de sódio, embora na presença de conteúdo corporal de sódio aumentado. O controle integrado do equilíbrio do sódio fornece um exemplo útil dos princípios gerais de fisiologia segundo os quais as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas entre si, e ocorre troca controlada de materiais entre os compartimentos e através das membranas celulares.

14.9 Regulação renal da água

A excreção de água é a diferença entre o volume de água filtrada (a TFG) e o volume reabsorvido. As alterações da TFG, iniciadas por impulsos aferentes dos barorreceptores descritos na seção anterior, tendem a exercer os mesmos efeitos sobre a excreção de água do que sobre a excreção de Na^+. Todavia, como no caso do Na^+, a taxa de reabsorção de água constitui o fator mais importante que determina a quantidade de água excretada. Conforme já assinalado, isso é determinado pela vasopressina; por conseguinte, a água corporal total é regulada principalmente por reflexos que alteram a secreção desse hormônio.

Conforme descrito no Capítulo 11, a vasopressina é produzida por um grupo distinto de neurônios hipotalâmicos, cujos axônios terminam em capilares da neuro-hipófise, onde liberam a vasopressina no sangue. Os mais importantes desses impulsos para esses neurônios provêm de osmorreceptores e de barorreceptores.

Controle da secreção de vasopressina por osmorreceptores

Verificamos de que maneira a ocorrência de alterações do volume extracelular desencadeia simultaneamente alterações reflexas na excreção *tanto* de Na^+ *quanto* de água. Esse mecanismo é adaptativo, visto que as situações que provocam alterações do volume extracelular estão, com muita frequência, associadas a uma perda ou ganho tanto de Na^+ quanto de água em quantidades proporcionais. Por outro lado, alterações da água corporal total, sem alteração correspondente no sódio corporal total, são compensadas por uma alteração da excreção de água, *sem alterar a excreção de* Na^+.

Um aspecto fundamental para entender como esses reflexos são iniciados é reconhecer que as alterações que ocorrem apenas na água, diferentemente daquelas do Na^+, exercem relativamente pouco efeito sobre o volume extracelular. A razão disso é que a água, diferentemente do Na^+, distribui-se por todos os compartimentos de líquidos corporais, com entrada de cerca de dois terços no compartimento intracelular, em lugar de permanecer simplesmente no compartimento extracelular, como no caso do Na^+. Por conseguinte, as pressões cardiovasculares e os barorreceptores são apenas ligeiramente afetados por ganhos ou perdas de água. Em contrapartida, o principal efeito da perda ou do ganho de água desproporcionais à perda ou ganho de Na^+ consiste em uma alteração na osmolaridade dos líquidos corporais. Trata-se de um ponto-chave, visto que em condições devidas predominantemente a um ganho ou perda de água, os receptores sensoriais que iniciam os reflexos que controlam a secreção de vasopressina são **osmorreceptores** no hipotálamo. Esses receptores são responsivos a mudanças na osmolaridade.

Por exemplo, imagine que esteja bebendo 2 ℓ de água. O excesso de água diminui a osmolaridade dos líquidos corporais, resultando em inibição da secreção de vasopressina pelos osmorreceptores hipotalâmicos (**Figura 14.26**). Em consequência, a permeabilidade dos ductos coletores à água diminui acentuadamente, ocorre redução pronunciada na reabsorção de água desses segmentos, e um grande volume de urina hiposmótica é excretado. Dessa maneira, o excesso de água é eliminado, e ocorre normalização da osmolaridade dos líquidos corporais.

No outro extremo do espectro, quando a osmolaridade dos líquidos corporais aumenta, devido à privação de água, ocorre um aumento reflexo da secreção de vasopressina por meio dos osmorreceptores, a reabsorção de água pelos ductos coletores aumenta, e um volume muito pequeno de urina altamente concentrada é excretado. Ao reter uma quantidade relativamente maior de água do que de solutos, os rins ajudam a reduzir a osmolaridade dos líquidos corporais para o seu valor normal.

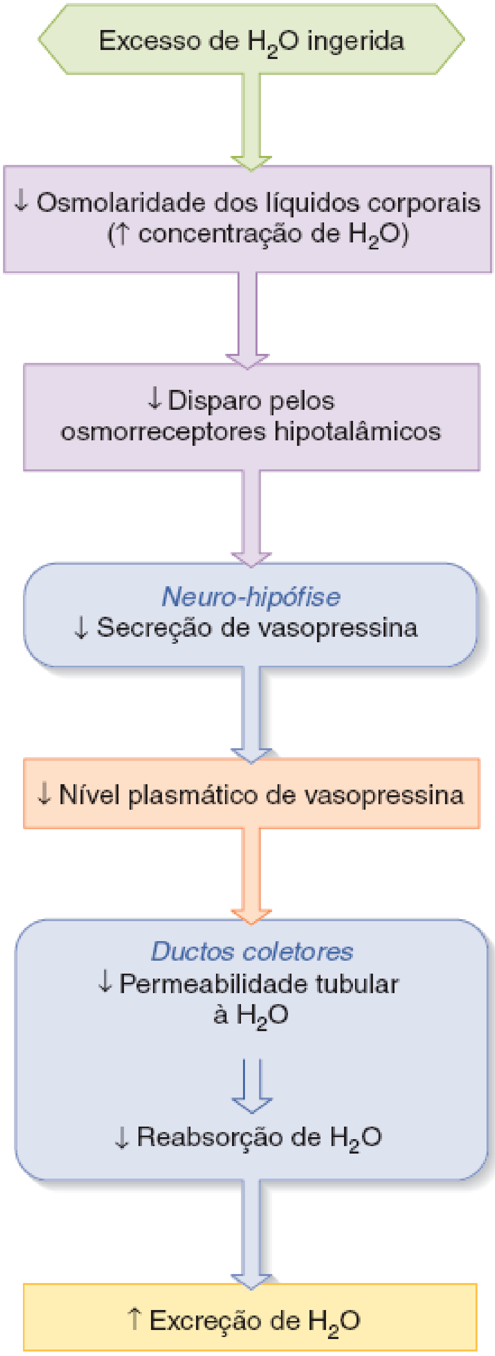


Figura 14.26 A via dos osmorreceptores que diminui a secreção de vasopressina e aumenta a excreção de água quando o indivíduo ingere água em quantidade excessiva. Os eventos opostos (aumento na secreção de vasopressina) ocorrem quando a osmolaridade aumenta, conforme observado durante a privação de água.

Para resumir, a regulação da osmolaridade dos líquidos corporais exige a separação da excreção de água da excreção de Na^+. Isto é, exige que os rins excretem uma urina que, em relação ao plasma, contenha mais água do que Na^+ e outros solutos (diurese aquosa) ou menos água do que solutos (urina concentrada). Isso se torna possível pela atuação de dois fatores fisiológicos: (1) os osmorreceptores e (2) a reabsorção de água dependente de vasopressina sem reabsorção de Na^+ nos ductos coletores.

Controle da secreção de vasopressina por barorreceptores

O controle da osmolaridade plasmática de minuto a minuto é realizado principalmente pela secreção de vasopressina mediada por osmorreceptores, conforme já descrito. Entretanto, existem outros controladores importantes da secreção de vasopressina. O mais bem elucidado desses controladores consiste no impulso dos barorreceptores para os neurônios vasopressinérgicos no hipotálamo.

Uma redução do volume de líquido extracelular causada, por exemplo, por diarreia ou hemorragia, desencadeia um aumento da liberação de aldosterona por meio da ativação do sistema renina-angiotensina. Entretanto, essa diminuição do volume extracelular também desencadeia um aumento na secreção de vasopressina. Essa elevação da vasopressina aumenta a permeabilidade dos ductos coletores à água. Maior volume de água sofre reabsorção passiva, enquanto menor quantidade é excretada, de modo que a água é retida para ajudar a estabilizar o volume extracelular.

Esse reflexo é iniciado por vários barorreceptores no sistema cardiovascular (**Figura 14.27**). Os barorreceptores diminuem sua taxa de disparo quando as pressões cardiovasculares diminuem, como ocorre quando há uma redução do volume sanguíneo. Por conseguinte, os barorreceptores transmitem menos impulsos através dos neurônios aferentes e das vias ascendentes para o hipotálamo, e o resultado consiste na secreção aumentada de vasopressina. Por outro lado, a elevação das pressões cardiovasculares causa maior disparo dos barorreceptores, resultando em diminuição da secreção de vasopressina. O mecanismo dessa relação inversa consiste na liberação de um neurotransmissor inibitório por neurônios na via aferente.

Além de seu efeito sobre a excreção de água, a vasopressina, à semelhança da angiotensina II, provoca constrição arteriolar disseminada. Isso ajuda a restaurar a pressão arterial para o seu valor normal (Capítulo 12).

Conforme acabamos de descrever, o reflexo barorreceptor para vasopressina possui um limiar relativamente alto – isto é, é preciso ocorrer uma redução considerável das pressões cardiovasculares para desencadeá-lo. Por conseguinte, esse reflexo, quando comparado com o reflexo osmorreceptor descrito anteriormente, desempenha uma função menos significativa na maioria das circunstâncias fisiológicas, porém pode tornar-se muito importante em estados patológicos, como a hemorragia.

Outros estímulos para a secreção de vasopressina. Acabamos de descrever duas vias aferentes que controlam as células hipotalâmicas secretoras de vasopressina, uma dos osmorreceptores e a outra dos barorreceptores. Para aumentar a complexidade, as células hipotalâmicas recebem impulsos sinápticos de muitas outras áreas do cérebro, de modo que a secreção de vasopressina – e, portanto, o volume e a concentração da urina – podem ser alterados por dor, medo e uma variedade de substâncias. Por exemplo, o etanol inibe a liberação de vasopressina, e isso pode explicar o aumento do volume de urina produzida após o consumo de álcool, um volume urinário bem acima do volume de bebida consumido. Além disso, a hipoxia altera a liberação de vasopressina por meio de impulsos aferentes de quimiorreceptores arteriais periféricos (ver Figura 13.33) para o hipotálamo por meio de vias ascendentes partindo do bulbo até o hipotálamo. A náusea também constitui um estímulo muito potente para a liberação de vasopressina. Os efeitos vasoconstritores da vasopressina (ver Capítulo 12) que atuam sobre os vasos sanguíneos que perfundem o intestino delgado ajudam a desviar o fluxo de sangue do trato gastrintestinal, diminuindo, assim, a absorção de substâncias tóxicas ingeridas.

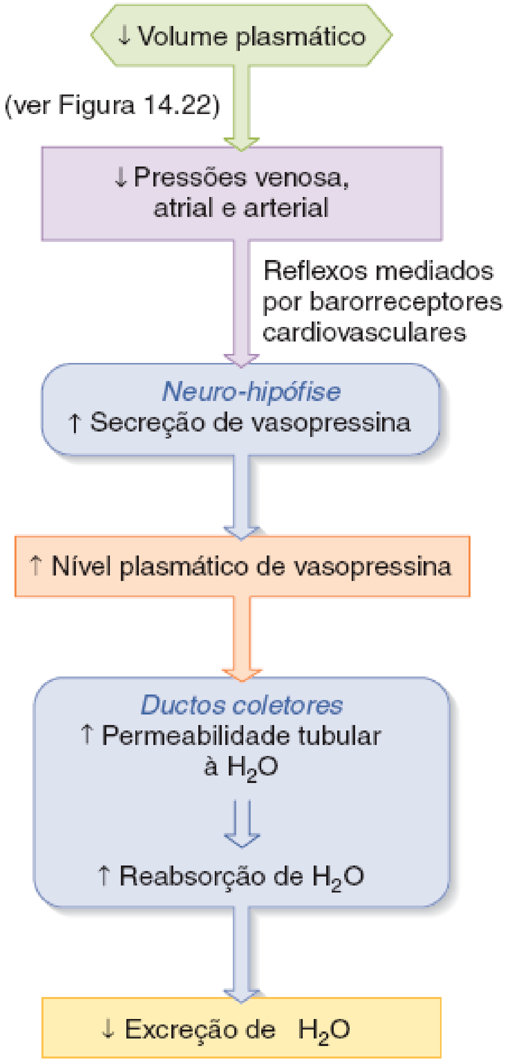


Figura 14.27 Via dos barorreceptores pela qual a secreção de vasopressina aumenta quando o volume plasmático diminui. Os eventos opostos (que culminam em uma diminuição da secreção de vasopressina) ocorrem quando aumenta o volume plasmático.

14.10 Um breve exemplo | A resposta à sudorese

A **Figura 14.28** mostra os fatores que controlam a excreção renal de Na^+ e de água em resposta à sudorese intensa. É possível sentir o sabor salgado do suor nos lábios quando pratica exercício físico. O suor contém Na^+ e Cl^-, além de água; entretanto, na realidade, é hiposmótico em comparação com os líquidos corporais dos quais deriva. Por conseguinte, a sudorese provoca diminuição do volume extracelular e aumento da osmolaridade dos líquidos corporais. A retenção renal de água e de Na^+ minimiza os desvios da normalidade causados pela perda de água e de Na^+ no suor.

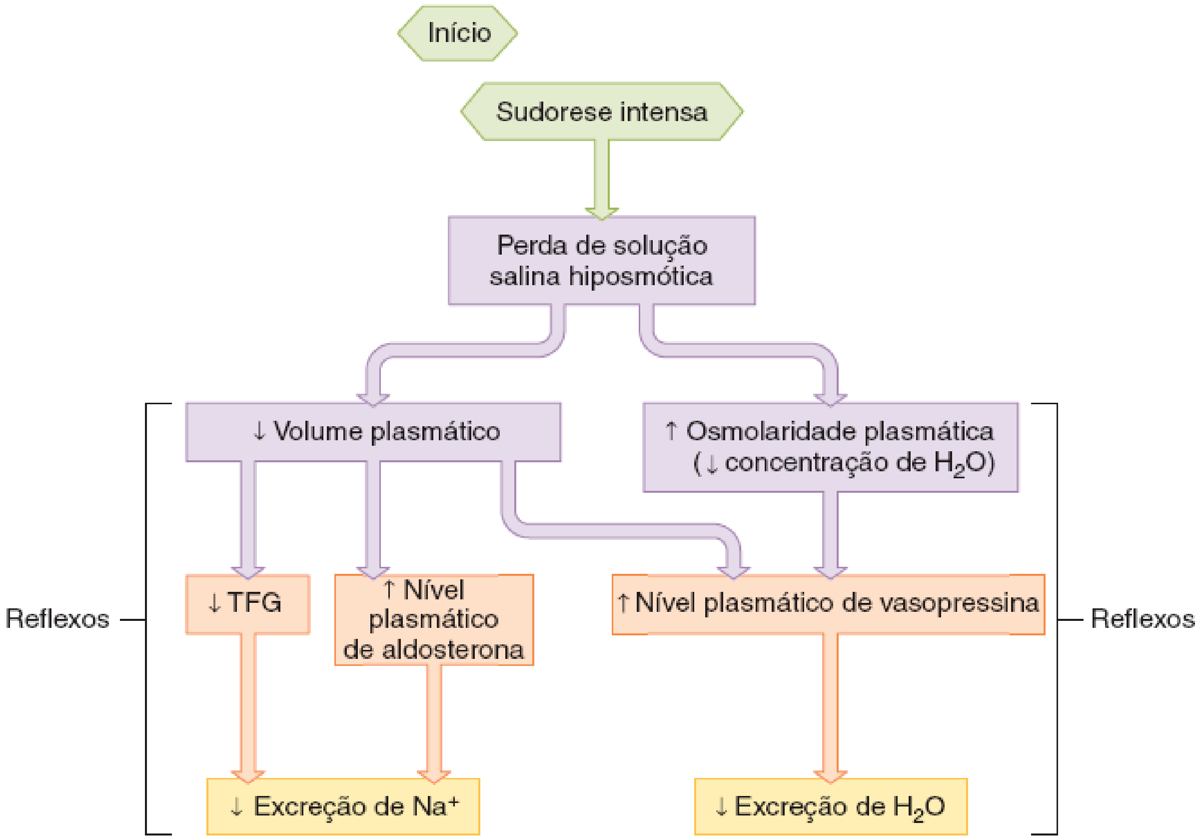


Figura 14.28 Vias pelas quais a excreção de Na^+ e de água diminui em resposta à sudorese intensa. Esta figura é um amálgama das Figuras 14.22, 14.24, 14.27 e um reverso da Figura 14.26.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Explique como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia descrito no Capítulo 1, segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas entre si.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

14.11 Sede e apetite por sal

Os déficits de sal e de água precisam ser finalmente compensados pela ingestão dessas substâncias, visto que os rins são incapazes de criar novos íons Na^+ ou água. Os rins só podem minimizar a sua excreção até que a ingestão possa repor as perdas.

A sensação subjetiva de sede é estimulada por aumento da osmolaridade plasmática e por diminuição no volume de líquido extracelular (**Figura 14.29**). A osmolaridade plasmática representa o estímulo mais importante em condições fisiológicas normais. A elevação da osmolaridade plasmática e a diminuição do líquido extracelular são precisamente as mesmas duas alterações que estimulam a produção de vasopressina, e tanto os osmorreceptores quanto os barorreceptores que controlam a secreção de vasopressina assemelham-se àqueles para a sede. Os centros cerebrais que recebem impulsos desses receptores e que medeiam a sede estão localizados no hipotálamo, em um local muito próximo às áreas que sintetizam a vasopressina.

Existem ainda outras vias que controlam a sede. Por exemplo, o ressecamento da boca e da garganta provoca sede, que é aliviada simplesmente ao umedecê-las. Ocorre também algum tipo de "medição" da ingestão de água por outras partes do trato gastrintestinal. Por exemplo, um indivíduo com sede, ao ter acesso à água, para de beber após repor a água perdida. Isso ocorre bem antes da absorção da maior parte da água pelo trato gastrintestinal e tem a possibilidade de eliminar os impulsos estimuladores para os barorreceptores e osmorreceptores sistêmicos. É provável que isso seja mediado por nervos sensitivos aferentes da boca, da garganta e do trato gastrintestinal, impedindo a super-hidratação.

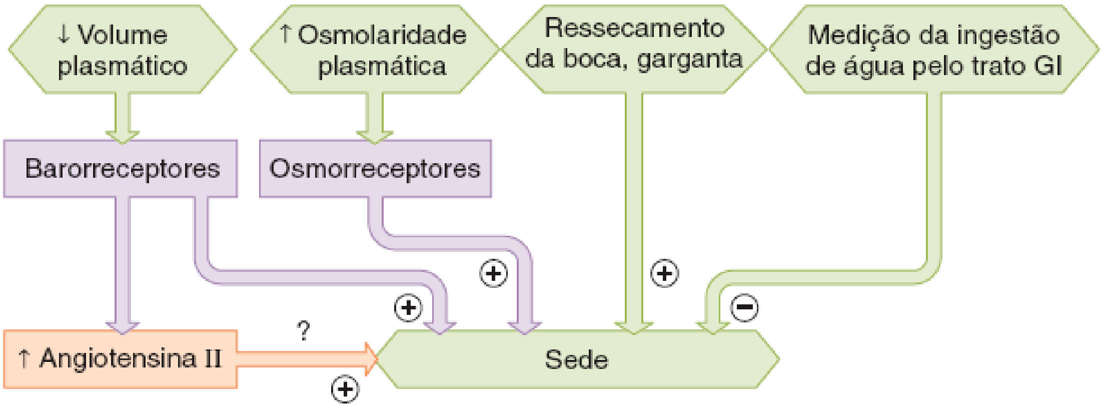


Figura 14.29 Impulsos que controlam a sede. O impulso dos osmorreceptores constitui o único estímulo mais importante na maioria das condições fisiológicas. Os fatores psicológicos e as respostas condicionadas não são mostrados. O ponto de interrogação (?) indica que as evidências para os efeitos da angiotensina II sobre a sede provêm principalmente de animais de laboratório.

O **apetite por sal**, que constitui uma importante parte da homeostasia do sódio, consiste em dois componentes: o apetite "hedonista" e o apetite "regulador". Muitos mamíferos "gostam" de sal e o ingerem sempre que podem, independentemente de estarem ou não com deficiência de sal. Os seres humanos possuem um forte apetite hedonista pelo sal, que se manifesta pela ingestão de quantidades de sal quase universalmente grandes, sempre que for barato e de fácil disponibilidade. Por exemplo, o indivíduo norte-americano médio consome 10 a 15 mg/dia, apesar do fato de que os seres humanos podem sobreviver de modo praticamente normal com menos de 0,5 g/dia. Entretanto, os seres humanos possuem um apetite relativamente pouco regulador pelo sal, pelo menos até que ocorra um déficit corporal de sal extremamente grande.

14.12 Regulação do potássio

O potássio é o íon intracelular mais abundante. Embora apenas 2% do potássio corporal total estejam no líquido extracelular, a concentração de K^+ nesse líquido é extremamente importante para a função dos tecidos excitáveis, notavelmente os nervos e os músculos. Conforme discutido no Capítulo 6, os potenciais de repouso da membrana desses tecidos dependem, em grande parte, do gradiente de concentração do K^+ através da membrana celular. Em consequência, tanto aumentos (***hiperpotassemia***) quanto diminuições (***hipopotassemia***) das concentrações extracelulares de K^+ podem causar ritmos anormais do coração (***arritmias***) e anormalidades da contração do músculo esquelético e condução do potencial de ação neuronal.

Um indivíduo sadio permanece em equilíbrio de potássio no estado de equilíbrio dinâmico pela excreção diária de uma quantidade de K^+ na urina igual à quantidade ingerida menos as quantidades eliminadas nas fezes e no suor. À semelhança das perdas de Na^+, as perdas de K^+ por meio do suor e do trato gastrintestinal são normalmente muito pequenas, embora os vômitos ou a diarreia possam causar perda de grandes quantidades. O controle da excreção urinária de K^+ constitui o principal mecanismo que regula o potássio corporal.

Regulação renal do K^+

O K^+ é livremente filtrado no glomérulo. Em condições normais, os túbulos reabsorvem a maior parte desse K^+ filtrado, de modo que uma quantidade muito pequena do K^+ filtrado aparece na urina. Entretanto, os ductos coletores corticais podem secretar K^+, e a ocorrência de alterações na excreção de K^+ resulta, principalmente, de alterações na secreção de K^+ por esse segmento tubular (**Figura 14.30**).

Durante a depleção de potássio, quando a resposta homeostática consiste em reduzir ao máximo a perda de K^+, não há secreção de K^+ pelos ductos coletores corticais. Apenas a pequena quantidade de K^+ filtrado que escapa da reabsorção tubular é excretada. Com flutuações normais no aporte de potássio, uma quantidade variável de K^+ é adicionada à pequena quantidade filtrada e não reabsorvida. Isso mantém o equilíbrio corporal total do potássio.

A Figura 14.14B ilustra o mecanismo de secreção do K^+ pelos ductos coletores corticais. Nesse segmento tubular, o K^+ bombeado para dentro da célula, através da membrana basolateral pelas Na^+/K^+ ATPases, difunde-se para o lúmen tubular através dos canais de K^+ na membrana apical. Por conseguinte, a secreção de K^+ pelo ducto coletor cortical está associada à reabsorção de Na^+ por esse segmento tubular. A secreção de K^+ não ocorre em outros segmentos tubulares que reabsorvem o Na^+, visto que existem poucos canais de K^+ nas membranas apicais de suas células. Com efeito, nesses segmentos, o K^+ bombeado para dentro da célula pela Na^+/K^+ ATPase simplesmente se difunde de volta através da membrana basolateral pelos canais de K^+ ali localizados (ver Figura 14.14A).

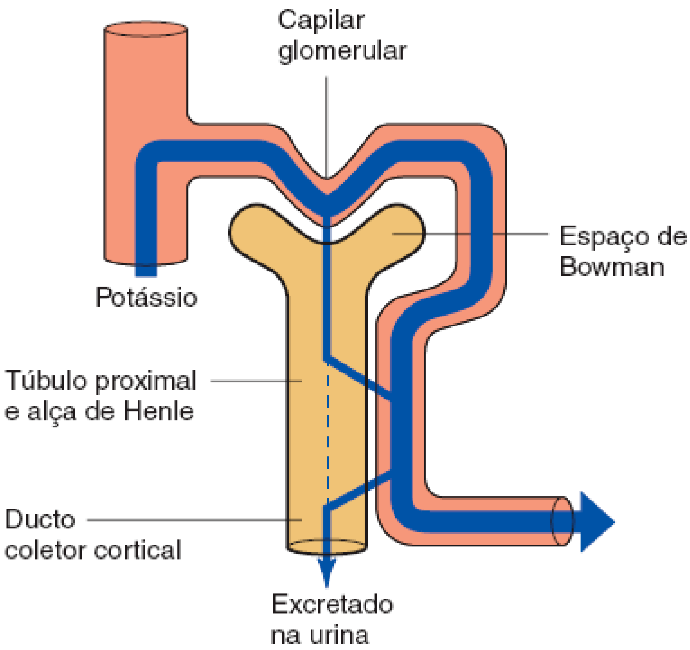


Figura 14.30 Modelo simplificado do processamento renal básico do potássio.

Que fatores influenciam a secreção de K^+ pelos ductos coletores corticais para obter a homeostasia do potássio corporal? O fator isolado mais importante é descrito a seguir. Quando o indivíduo ingere uma dieta rica em potássio (**Figura 14.31**), a concentração plasmática de K^+ aumenta, ainda que de maneira muito discreta, e isso impulsiona diretamente um aumento da sua captação basolateral pelas bombas de Na^+/K^+ ATPase. Por conseguinte, ocorre aumento na secreção de K^+. Por outro lado, uma dieta pobre em potássio ou um equilíbrio negativo de potássio, como aquele que resulta da ocorrência de diarreia, diminui diretamente a captação basolateral de K^+. Isso reduz a secreção e a excreção de K^+, ajudando, assim, a restabelecer o equilíbrio do potássio.

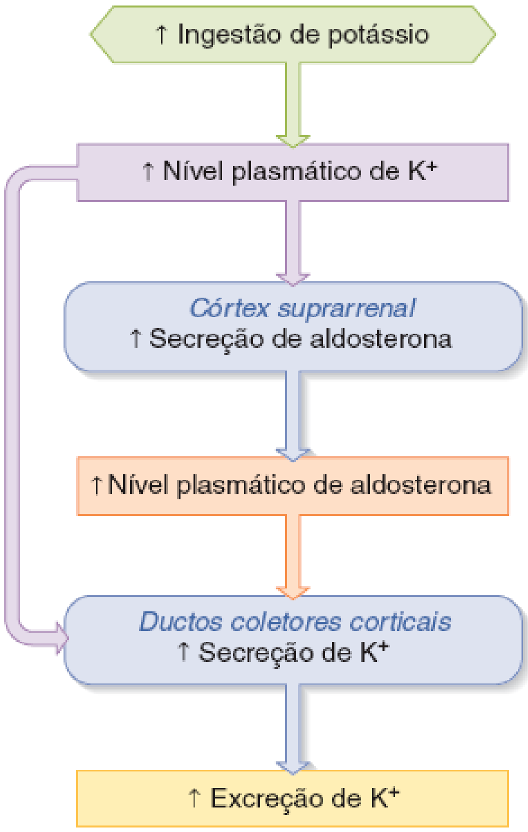


Figura 14.31 Vias pelas quais a ingestão aumentada de potássio induz maior excreção de K^+.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esta figura ressalta o princípio geral de fisiologia introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os processos fisiológicos exigem a transferência e o equilíbrio de materiais e energia?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Um segundo fator importante que liga a secreção do K^+ ao equilíbrio de potássio é o hormônio aldosterona (ver Figura 14.31). Além de estimular a reabsorção tubular de Na^+ pelos ductos coletores corticais, a aldosterona aumenta simultaneamente a secreção de K^+ por esse segmento tubular.

O mecanismo homeostático pelo qual um excesso ou um déficit de potássio controla a produção de aldosterona (ver Figura 14.31) difere do mecanismo descrito anteriormente, que envolve o sistema renina-angiotensina. As células do córtex suprarrenal secretoras de aldosterona são sensíveis à concentração de K^+ do líquido extracelular. Dessa maneira, aumento no aporte de potássio leva a uma concentração extracelular elevada de K^+, o que, por sua vez, estimula diretamente a produção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A concentração plasmática elevada de aldosterona aumenta a secreção de K^+ e, portanto, elimina o excesso de potássio do corpo.

Por outro lado, diminuição na concentração extracelular de K^+ diminui a produção de aldosterona e, dessa forma, reduz a secreção de K^+. Uma quantidade de K^+ menor do que a habitual é excretada na urina, ajudando, assim, a restaurar a concentração extracelular normal.

A **Figura 14.32** fornece um resumo do controle e dos principais efeitos tubulares renais da aldosterona. O fato de que um único hormônio regule a excreção tanto de Na^+ quanto de K^+ levanta a questão de conflitos potenciais na homeostasia dos dois íons. Por exemplo, se um indivíduo estava com deficiência de sódio e, portanto, secretando grandes quantidades de aldosterona, os efeitos desse hormônio sobre a secreção de K^+ tenderiam a causar alguma perda de K^+, embora o equilíbrio de potássio estivesse inicialmente normal. Em geral, esses conflitos causam apenas desequilíbrios mínimos, visto que existe uma variedade de outros controles de oposição para a excreção de Na^+ e de K^+.

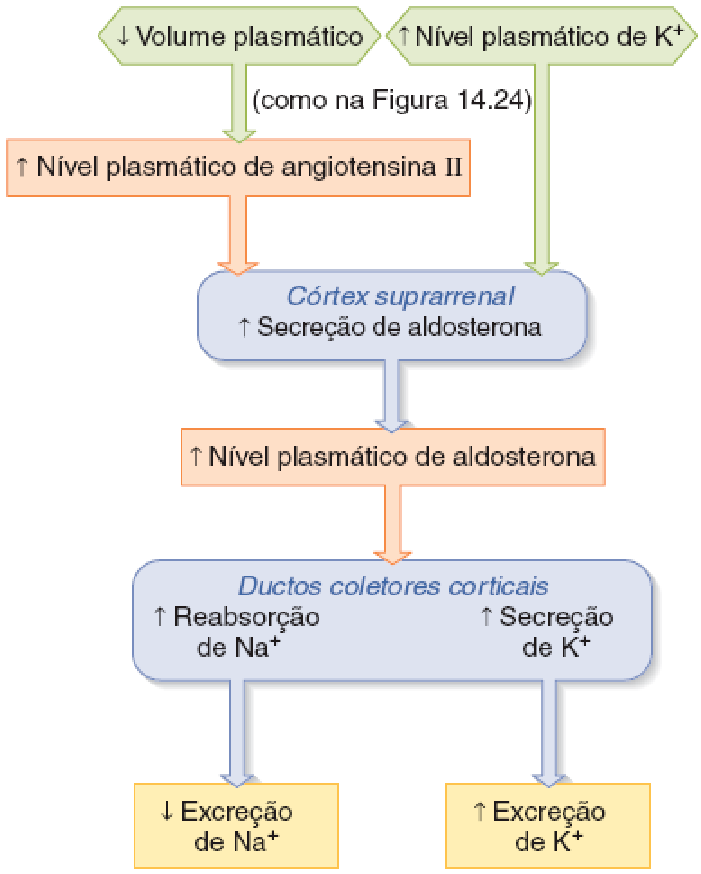


Figura 14.32 Resumo do controle da aldosterona e seus efeitos sobre a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+.

14.13 Regulação renal dos íons cálcio e fosfato

O equilíbrio do cálcio e o do fosfato são controlados principalmente pelo paratormônio e pela 1,25-$(OH)_2D$, conforme descrito de modo detalhado no Capítulo 11. Aproximadamente 60% do cálcio plasmático está disponível para filtração nos rins. O cálcio plasmático remanescente está ligado às proteínas ou complexado com ânions. Devido à grande importância do cálcio na função de todas as células do corpo, os rins dispõem de mecanismos muitos efetivos para a reabsorção de íons cálcio a partir do líquido tubular. Mais de 60% da reabsorção de íons cálcio não está sob controle hormonal e ocorrem no túbulo proximal. O controle hormonal da reabsorção de íons cálcio ocorre principalmente no túbulo contorcido distal e na parte inicial do ducto coletor cortical. Quando o nível plasmático de cálcio está baixo, a secreção de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides aumenta. O PTH estimula a abertura dos canais de cálcio nessas partes do néfron, aumentando, assim, a reabsorção dos íons

cálcio. Conforme discutido no Capítulo 11, outra ação importante do PTH nos rins consiste em aumentar a atividade da enzima 1-hidroxilase, ativando, assim, a 25(OH)-D a 1,25-$(OH)_2$D, que, em seguida, aumenta a absorção de íons cálcio e fosfato no trato gastrintestinal.

Cerca da metade do fosfato plasmático encontra-se na forma ionizada e filtrável. À semelhança do cálcio, os íons fosfato filtrados são, em sua maior parte, reabsorvidos no túbulo proximal. Diferentemente dos íons cálcio, a reabsorção de íons fosfato é diminuída pelo PTH, aumentando, assim, a excreção de íons fosfato. Por conseguinte, quando nível plasmático de cálcio está baixo, e o PTH e a reabsorção de íons cálcio estão consequentemente aumentados, ocorre aumento na excreção de íons fosfato.

14.14 Resumo | Divisão de trabalho

O **Quadro 14.5** fornece um resumo da divisão de trabalho da função renal ao longo do túbulo renal. Até o momento, foram discutidos todos esses processos, com exceção do transporte de ácidos e bases, que será descrito na Seção C deste capítulo.

14.15 Diuréticos

Os ***diuréticos*** são fármacos utilizados clinicamente para aumentar o volume de urina excretada. A maioria atua sobre os túbulos para inibir a reabsorção de Na^+, juntamente com Cl^- e/ou HCO_3^-, resultando em aumento da excreção desses íons. Tendo em vista que a reabsorção de água depende da reabsorção de solutos (particularmente do Na^+), a reabsorção de água também está reduzida, com consequente aumento na sua excreção.

Dispõe-se de uma grande variedade de diuréticos clinicamente úteis, que são classificados de acordo com os mecanismos específicos pelos quais inibem a reabsorção de Na^+. Por exemplo, os ***diuréticos de alça***, como a ***furosemida***, atuam sobre o ramo ascendente da alça de Henle para inibir a primeira etapa da reabsorção de Na^+ nesse segmento – o cotransporte de Na^+ e de Cl^- para dentro da célula através da membrana apical.

Quadro 14.5 Resumo da "divisão de trabalho" nos túbulos renais.

Segmento tubular	Principais funções	Fatores controladores
Glomérulo/cápsula de Bowman	Forma o ultrafiltrado do plasma	Forças de Starling (P_{CG}, P_{EB}, π_{CG})
Túbulo proximal	Reabsorção em massa de solutos e água Secreção de solutos (exceto o K^+) e ácidos e bases orgânicos	Transporte ativo de solutos com reabsorção passiva de água Inibição da reabsorção de íons fosfato pelo paratormônio
Alça de Henle	Estabelece o gradiente osmótico medular (néfrons justamedulares) Secreção de ureia	
Ramo descendente	Reabsorção em massa de água	Reabsorção passiva de água
Ramo ascendente	Reabsorção de Na^+ e Cl^-	Transporte ativo
Túbulo distal e ductos coletores corticais	Ajuste preciso da reabsorção/secreção de pequenas quantidades de solutos remanescentes úteis	Estimulação da reabsorção de Na^+ e secreção de K^+ pela aldosterona Estimulação da reabsorção de íons cálcio pelo paratormônio
Ductos coletores corticais e medulares	Ajuste preciso da reabsorção de água Reabsorção da ureia	Aumento da reabsorção passiva de água pela vasopressina

Os diuréticos de alça podem apresentar o efeito colateral indesejável de produzir baixos níveis plasmáticos de K^+. Devido ao maior fornecimento de Na^+ nos néfrons distais, a secreção de K^+ pode aumentar nos ductos coletores apicais (ver as Figuras 14.14B e 14.32). Isso pode levar à perda de K^+ na urina, além do efeito desejado de perda de Na^+ e de água.

Diferentemente dos diuréticos de alça, os ***diuréticos poupadores de potássio*** inibem a reabsorção de Na^+ no ducto coletor cortical, sem aumentar ali a secreção de K^+. Os diuréticos poupadores de potássio bloqueiam a ação da aldosterona (p. ex., ***espironolactona*** ou *eplerenona*) ou bloqueiam o canal epitelial de Na^+ no ducto coletor cortical (p. ex., ***triantereno*** ou ***amilorida***). Isso explica por que eles não causam aumento na excreção de K^+. Os ***diuréticos osmóticos***, como o ***manitol***, são filtrados, porém não são reabsorvidos, retendo, assim, a água na urina. Esta é a mesma razão pela qual o diabetes melito não controlado e a sua glicosúria associada podem causar perda excessiva de água e desidratação (ver Figura 16.21).

Os diuréticos estão entre os medicamentos mais comumente utilizados. Uma das razões é o seu uso no tratamento de doenças caracterizadas por retenção renal de sal e de água. Conforme ressaltado anteriormente neste capítulo, a regulação da pressão arterial normalmente produz estabilidade da massa corporal total de sódio e do volume extracelular, em virtude da estreita

correlação existente entre essas variáveis. Por outro lado, em vários tipos de doença, essa correlação é rompida, e os reflexos que mantêm a pressão arterial podem causar retenção renal de Na^+. A excreção de sódio pode diminuir até quase zero, apesar da ingestão contínua de sódio, levando a uma expansão anormal do líquido extracelular (***edema***). Os diuréticos são utilizados para prevenir ou reverter essa retenção renal de Na^+ e de água.

O exemplo mais comum desse fenômeno é a ***insuficiência cardíaca congestiva*** (Capítulo 12). O indivíduo com falência cardíaca manifesta redução da TFG e aumento da secreção de aldosterona, ambos os quais contribuem para a excreção extremamente baixa de Na^+ na urina. O resultado final consiste em expansão do volume extracelular e formação de edema. As respostas de retenção de Na^+ são desencadeadas pelo débito cardíaco mais baixo (em consequência da insuficiência cardíaca) e pela redução da pressão arterial que resulta diretamente dessa diminuição do débito cardíaco.

Outra doença em que os diuréticos são usados com frequência é a hipertensão (Capítulo 12). A diminuição do sódio e da água corporais em consequência da excreção dessas substâncias induzida pelos diuréticos produz dilatação arteriolar e redução da pressão arterial. O mecanismo preciso pelo qual a diminuição do sódio corporal causa dilatação arteriolar não é conhecido.

SEÇÃO B | RESUMO

Equilíbrio corporal total de sódio e de água

I. O corpo adquire água por meio de ingestão e produção interna e perde água pela urina, pelo trato gastrintestinal e por evaporação da pele e do trato respiratório (na forma de perda insensível e suor).

II. O corpo adquire Na^+ e Cl^- por meio de sua ingestão e os perde através da pele (no suor), do trato gastrintestinal e da urina.

III. Tanto para a água quanto para o Na^+, o principal ponto de controle homeostático para a manutenção de um equilíbrio estável é a excreção renal.

Processos renais básicos para o sódio e a água

I. O Na^+ é livremente filtrado no glomérulo, e a sua reabsorção constitui um processo ativo primário que depende das bombas de Na^+/K^+ ATPase nas membranas basolaterais do epitélio tubular. O Na^+ não é secretado.

II. A entrada de Na^+ na célula a partir do lúmen tubular é sempre passiva. Dependendo do segmento tubular, ocorre através dos canais iônicos ou por meio de cotransporte ou contratransporte com outras substâncias.

III. A reabsorção de Na^+ cria uma diferença osmótica através do túbulo, o que impulsiona a reabsorção de água, em grande parte através dos canais de água (aquaporinas).

IV. A reabsorção de água é independente do hormônio da neuro-hipófise, a vasopressina, até alcançar o sistema de ductos coletores, onde a vasopressina aumenta a permeabilidade à água. Ocorre produção de um grande volume de urina diluída quando a concentração plasmática de vasopressina e, portanto, a reabsorção de água pelos ductos coletores estão baixas.

V. Ocorre produção de um pequeno volume de urina concentrada pelo sistema multiplicador por contracorrente renal quando a concentração plasmática de vasopressina está elevada.

   a. O transporte ativo de cloreto de sódio pelo ramo ascendente da alça de Henle causa aumento da osmolaridade do líquido intersticial da medula, porém diluição do líquido luminal.

   b. A vasopressina aumenta a permeabilidade dos ductos coletores corticais à água pelo aumento no número de canais de água AQP2 inseridos na membrana apical. A água é reabsorvida por esse segmento até que o líquido luminal se torne isosmótico em relação ao plasma nos capilares peritubulares corticais.

   c. Em seguida, o líquido luminal entra e flui pelos ductos coletores medulares, e o interstício medular concentrado causa o movimento da água para fora desses ductos, que se tornaram altamente permeáveis à água pela vasopressina. O resultado consiste na concentração do líquido dos ductos coletores e urina.

   d. A estrutura dos vasos retos em alça semelhante a um grampo de cabelo impede o gradiente por contracorrente de ser arrastado.

Regulação renal do sódio

I. A excreção de Na^+ é a diferença entre a quantidade de Na^+ filtrada e a quantidade reabsorvida.

II. A TFG e, portanto, a carga filtrada de Na^+ são controladas por reflexos barorreceptores. A diminuição das pressões vasculares provoca redução no disparo dos barorreceptores e, portanto, aumento do fluxo simpático para as arteríolas renais, resultando em vasoconstrição e diminuição da TFG. Em geral, essas alterações são relativamente pequenas na maioria das condições fisiológicas.

III. O principal controle da reabsorção tubular de Na^+ é o hormônio do córtex suprarrenal, a aldosterona, que estimula a reabsorção de Na^+ nos ductos coletores corticais.

IV. O sistema renina-angiotensina é um dos dois principais controladores da secreção de aldosterona. Quando o volume extracelular diminui, a secreção de renina é estimulada por três impulsos:

   a. Estimulação dos nervos simpáticos renais para as células justaglomerulares por reflexos barorreceptores extrarrenais.

   b. Diminuições de pressões percebidas pelas células justaglomerulares, que atuam elas próprias como barorreceptores intrarrenais.

   c. Um sinal gerado pela baixa concentração de Na^+ ou de Cl^- no lúmen da mácula densa.

V. Muitos outros fatores influenciam a reabsorção de Na^+. Um deles, o peptídio natriurético atrial, é secretado por células dos átrios em resposta à distensão atrial; ele inibe a reabsorção de Na^+ e também aumenta a TFG.

VI. A pressão arterial atua localmente sobre os túbulos renais, influenciando a reabsorção de Na^+; uma elevação da pressão provoca diminuição da reabsorção e, portanto, aumento da excreção.

Regulação renal da água

I. A excreção de água é a diferença entre a quantidade de água filtrada e a quantidade reabsorvida.
II. A regulação da TFG por meio dos reflexos barorreceptores contribui para a regulação da excreção de água, porém o principal controle ocorre por meio do controle da reabsorção de água mediado pela vasopressina.
III. A secreção de vasopressina pela neuro-hipófise é controlada por osmorreceptores e por sensores não osmóticos, como os barorreceptores cardiovasculares no hipotálamo.
   a. Por meio dos osmorreceptores, a osmolaridade elevada dos líquidos corporais estimula a secreção de vasopressina, enquanto uma baixa osmolaridade a inibe.
   b. Um baixo volume extracelular estimula a secreção de vasopressina por meio dos reflexos barorreceptores, enquanto um volume extracelular elevado a inibe.

Um breve exemplo | A resposta à sudorese

I. A sudorese intensa pode levar a uma redução do volume plasmático e aumento da osmolaridade do plasma.
II. Isso irá resultar em diminuição da TFG e aumento da aldosterona, que, em conjunto, diminuem a excreção de Na^+, e em aumento da vasopressina, que diminui a excreção de H_2O.
III. O resultado final da retenção renal de Na^+ e de H_2O consiste em minimizar a hipovolemia e em manter a osmolaridade plasmática.

Sede e apetite por sal

I. A sede é estimulada por uma variedade de impulsos, incluindo barorreceptores, osmorreceptores e, possivelmente, angiotensina II.
II. O apetite por sal não tem grande importância reguladora nos seres humanos.

Regulação do potássio

I. Um indivíduo permanece em equilíbrio de potássio por meio da excreção de uma quantidade de potássio na urina igual à quantidade ingerida menos as quantidades perdidas nas fezes e no suor.
II. O K^+ é livremente filtrado no corpúsculo renal e sofre tanto reabsorção quanto secreção, ocorrendo, esta última, nos ductos coletores corticais e atuando como a principal variável controlada que determina a excreção de K^+.
III. Quando o potássio corporal aumenta, a concentração extracelular de K^+ também aumenta. Essa elevação atua diretamente sobre os ductos coletores corticais para aumentar a secreção de K^+ e também estimular a secreção de aldosterona. Em seguida, os níveis plasmáticos elevados de aldosterona também estimulam a secreção de K^+.
IV. A causa mais comum de hiperaldosteronismo (quantidade excessiva de aldosterona no sangue) consiste em tumor suprarrenal não canceroso (adenoma), que secreta aldosterona na ausência de estimulação pela angiotensina II. A aldosterona em excesso provoca aumento da secreção renal de K^+ e reabsorção de Na^+, com retenção de líquido. O hiperaldosteronismo constitui uma causa comum de hipertensão endócrina.

Regulação renal dos íons cálcio e fosfato

I. Cerca da metade do cálcio e do fosfato no plasma encontra-se na forma ionizada e filtrável.
II. A maior parte da reabsorção de íons cálcio e fosfato ocorre no túbulo proximal.
III. O PTH aumenta a absorção de íons cálcio no túbulo contorcido distal e na parte inicial do ducto coletor cortical. O PTH diminui a reabsorção de íons fosfato no túbulo proximal.

Resumo | Divisão de trabalho

I. Cada segmento do néfron é responsável por uma função diferente.
II. O túbulo proximal é responsável pela reabsorção em massa de solutos e água.
III. A alça de Henle gera o gradiente osmótico medular que possibilita a reabsorção passiva de água nos ductos coletores.
IV. Os túbulos distais e ductos coletores constituem o local da maior parte da regulação (ajuste fino) da excreção de solutos e de água.

Diuréticos

I. A maioria dos diuréticos inibe a reabsorção de Na^+ e de água, aumentando, assim, a excreção dessas substâncias. Diferentes diuréticos atuam em segmentos distintos do néfron.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Quais são as fontes de ganho e de perda de água no corpo? Quais são as fontes de ganho e de perda de Na^+?
2. Descreva a distribuição da água e do Na^+ entre os líquidos intracelular e extracelular.
3. Qual é a relação entre o sódio corporal e o volume de líquido extracelular?
4. Qual é o mecanismo de reabsorção do Na^+, e de que maneira a reabsorção de outros solutos está acoplada a ele?
5. Qual é o mecanismo de reabsorção de água, e como está acoplado com a reabsorção de Na^+?
6. Qual é o efeito da vasopressina sobre os túbulos renais, e quais são os locais afetados?

7. Descreva as características dos dois ramos da alça de Henle em relação a seu transporte de Na^+, Cl^- e água.
8. Faça um diagrama das osmolaridades nos dois ramos da alça de Henle, no túbulo contorcido distal, no ducto coletor cortical, no interstício cortical, no ducto coletor medular e no interstício medular na presença de vasopressina. O que ocorre com os valores nos ductos coletores corticais e medulares na ausência de vasopressina?
9. Quais são os dois processos que determinam a quantidade de Na^+ excretada por unidade de tempo?
10. Faça um diagrama da sequência de eventos pela qual uma redução da pressão arterial leva a uma diminuição da TFG.
11. Relacione a sequência de eventos que levam desde o aumento da secreção de renina até o aumento da secreção de aldosterona.
12. Quais são os três impulsos que controlam a secreção de renina?
13. Faça um diagrama da sequência de eventos que levam desde uma redução das pressões cardiovasculares ou um aumento da osmolaridade plasmática até a secreção aumentada de vasopressina.
14. Quais são os estímulos para a sede?
15. Quais são os processos renais básicos que se aplicam ao potássio? Qual deles é o processo controlado, e em que segmento tubular ele ocorre?
16. Faça um diagrama das etapas que levam desde o aumento do nível plasmático de potássio até a excreção aumentada de K^+.
17. Quais são os dois principais controles da secreção de aldosterona, e quais são as principais ações desse hormônio?
18. Compare o controle da excreção de íons cálcio e fosfato pelo PTH.
19. Cite os diferentes tipos de diuréticos e faça um resumo sucinto de seus mecanismos de ação.
20. Liste várias doenças que podem ser tratadas com o uso de diuréticos.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

14.6 Equilíbrio corporal total do sódio e da água

Perda insensível de água

14.7 Processos renais básicos para o sódio e a água

Aquaporinas
Diurese
Diurese aquosa
Diurese osmótica
Hiperosmótico
Hiposmótico
Hormônio antidiurético (ADH)
Isosmótico
Perda obrigatória de água
Sistema multiplicador por contracorrente
Vasopressina

14.8 Regulação renal do sódio

Aldosterona
Angiotensina I
Angiotensina II
Angiotensinogênio
Barorreceptores intrarrenais
Enzima conversora de angiotensina (ECA)
Natriurese
Natriurese por pressão
Peptídio natriurético atrial (ANP)
Renina
Sistema renina-angiotensina

14.9 Regulação renal da água

Osmorreceptores

14.11 Sede e apetite por sal

Apetite por sal

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

14.7 Processos renais básicos para o sódio e a água

Diabetes insípido
Diabetes insípido central
Diabetes insípido nefrogênico

14.8 Regulação renal do sódio

Eplerenona
Lisinopril
Losartana

14.12 Regulação do potássio

Arritmias
Hiperpotassemia
Hipopotassemia

14.15 Diuréticos

Amilorida
Diuréticos
Diuréticos de alça
Diuréticos osmóticos
Diuréticos poupadores de potássio
Edema
Espironolactona
Furosemida
Insuficiência cardíaca congestiva
Manitol
Triantereno

Seção C ■ Regulação dos Íons Hidrogênio

O entendimento da regulação do equilíbrio acidobásico requer um conhecimento do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. As reações metabólicas são altamente sensíveis à concentração de H^+ do líquido no qual ocorrem. Essa sensibilidade deve-se à influência exercida pelo H^+ sobre as estruturas terciárias das proteínas, como as enzimas, de modo que a sua função possa ser alterada (ver Figura 2.17). Por conseguinte, não é surpreendente que a concentração de H^+ do líquido extracelular seja rigorosamente regulada. Neste ponto, o leitor deveria rever a seção sobre H^+, acidez e pH no Capítulo 2.

Essa regulação pode ser vista da mesma maneira que o equilíbrio de qualquer outro íon – isto é, como equilíbrio entre ganhos e perdas. Quando a perda excede o ganho, a concentração plasmática arterial de H^+ diminui, e o pH ultrapassa 7,4. Essa situação é denominada ***alcalose***. Quando o ganho excede a perda, a concentração plasmática arterial aumenta, e o pH passa a ser inferior a 7,4. Essa situação é denominada ***acidose***.

14.16 Fontes de ganho ou de perda de íons hidrogênio

O **Quadro 14.6** fornece um resumo das principais fontes de ganhos e de perdas de H^+. Conforme descrito no Capítulo 13, ocorre produção diária de uma enorme quantidade de CO_2 – cerca de 20.000 mmol – como resultado do metabolismo oxidativo. Essas moléculas de CO_2 participam na geração de H^+ durante a passagem do sangue pelos tecidos periféricos por meio das seguintes reações:

$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{anidrase carbônica}} H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2CO_3^- + H^+ \qquad \textbf{(14.1)}$$

Essa fonte normalmente não constitui um ganho efetivo de H^+. Isso se deve ao fato de que o H^+ produzido por meio dessas reações é reincorporado à água quando as reações são revertidas durante a passagem do sangue pelos pulmões (ver Capítulo 13). Ocorre retenção efetiva de CO_2 na hipoventilação ou na doença respiratória, causando, nesses casos, um ganho efetivo de H^+. Em contrapartida, ocorre perda efetiva de CO_2 na hiperventilação, causando uma eliminação efetiva de H^+.

O corpo também produz ácidos tanto orgânicos quanto inorgânicos a partir de outras fontes, além do CO_2. Esses ácidos são coletivamente designados como **ácidos não voláteis**. Incluem o ácido fosfórico e o ácido sulfúrico, que são produzidos

principalmente pelo catabolismo das proteínas, bem como o ácido láctico e vários outros ácidos orgânicos. A dissociação de todos esses ácidos produz ânions e H^+. Entretanto, simultaneamente, o metabolismo de uma variedade de ânions orgânicos utiliza o H^+ e produz HCO_3^-. Por conseguinte, o metabolismo dos solutos não voláteis gera e também utiliza H^+. Com a dieta rica em proteínas típica dos EUA, a produção de ácidos não voláteis predomina na maioria dos indivíduos, com produção média efetiva de 40 a 80 mmol de H^+ por dia.

Existe uma terceira fonte potencial de ganho ou perda efetivos de H^+ do corpo quando as secreções gastrintestinais deixam o corpo. O vômito contém alta concentração de H^+ e, desse modo, constitui uma fonte de perda efetiva. Em contrapartida, as outras secreções gastrintestinais são alcalinas. Elas contêm quantidade muito pequena de H^+, porém a concentração de HCO_3^- é mais alta que a do plasma. A perda desses líquidos, como ocorre na diarreia, constitui, em essência, um *ganho* de H^+. Tendo em vista a relação de massa-ação mostrada na equação 14.1, *quando ocorre perda de* HCO_3^- *do corpo, é o mesmo que se o corpo ganhasse* H^+. Isso se deve ao fato de que a perda de HCO_3^- faz com que as reações mostradas na equação 14.1 sejam impulsionadas para a direita, com consequente geração de H^+ dentro do corpo. De modo semelhante, quando o corpo ganha HCO_3^-, é o mesmo que se o corpo tivesse perdido H^+, visto que as reações da equação 14.1 são impulsionadas para a esquerda.

Quadro 14.6	**Fontes de ganho ou de perda de íons hidrogênio.**
Ganho	
• Produção de H^+ a partir do CO_2	
• Produção de ácidos não voláteis a partir do metabolismo das proteínas e de outras moléculas orgânicas	
• Ganho de H^+ devido à perda de HCO_3^- na diarreia ou outros líquidos GI não gástricos	
• Ganho de H^+, devido à perda de HCO_3^- na urina	
Perda	
• Utilização de H^+ no metabolismo de vários ânions orgânicos	
• Perda de H^+ no vômito	
• Perda de H^+ (principalmente na forma de $H_2PO_4^-$ e NH_4^+) na urina	
• Hiperventilação	

Por fim, os rins constituem a quarta fonte de ganho ou perda efetivos de H^+, isto é, os rins podem remover o H^+ do plasma ou adicioná-lo.

14.17 Tamponamento dos íons hidrogênio no corpo

Qualquer substância capaz de se ligar de modo reversível ao H^+ é denominada **tampão**. Ocorre ligação da maioria dos íons H^+ por tampões extracelulares e intracelulares. O pH normal do líquido extracelular, que é de 7,4, corresponde a uma concentração de íons hidrogênio de apenas 0,00004 mmol/ℓ (40 nmol/ℓ). Na ausência de tamponamento, a renovação diária dos 40 a 80 mmol de H^+ produzidos a partir de ácidos não voláteis gerados no corpo a partir do metabolismo causaria alterações enormes na concentração de íons hidrogênio dos líquidos corporais.

A forma geral das reações de tamponamento é a seguinte

$$\text{Tampão} + H^+ \rightleftharpoons \text{HTampão} \qquad \textbf{(14.2)}$$

Lembre-se de que a lei de ação das massas, descrita no Capítulo 3, governa o sentido final da reação na equação 14.2. O HTampão é um ácido fraco, visto que ele pode se dissociar em tampão mais H^+, ou pode existir na forma de molécula não dissociada (HTampão). Quando a concentração de H^+ aumenta por qualquer motivo, a reação é forçada para a direita, e maior quantidade de H^+ é ligada pelo tampão para formar HTampão. Por exemplo, quando a concentração de H^+ aumenta, devido à produção aumentada de ácido láctico, certa quantidade de H^+ combina-se com os tampões do corpo, de modo que a concentração de íons hidrogênio não aumenta tanto quanto o faria de outro modo. Por outro lado, quando a concentração de H^+ diminui, devido à perda de H^+ ou à adição de álcali, a equação 14.2 prossegue para a esquerda, e ocorre liberação de H do HTampão. Dessa maneira, os tampões estabilizam a concentração de H^+ contra alterações em qualquer sentido.

O principal tampão extracelular é o sistema CO_2/HCO_3^-, que está resumido na equação 14.1. Esse sistema também contribui para o tamponamento dentro das células, porém os principais tampões intracelulares são os fosfatos e as proteínas. Um exemplo de tampão proteico intracelular é a hemoglobina, conforme descrito no Capítulo 13.

Esse tamponamento não elimina o H^+ do corpo, nem o adiciona ao corpo; ele apenas o mantém "bloqueado" até que o equilíbrio possa ser restaurado. O restante de nossa descrição da regulação de íons hidrogênio trata do modo pelo qual esse

equilíbrio é alcançado.

14.18 Integração dos controles homeostáticos

Os rins são, em última análise, responsáveis pelo equilíbrio entre os ganhos e as perdas de íons hidrogênio, de modo a manter a concentração plasmática de íons hidrogênio dentro de uma faixa estreita. Os rins excretam normalmente o excesso de H^+ dos ácidos voláteis produzidos no metabolismo – isto é, todos os ácidos, exceto o ácido carbônico. Pode ocorrer um ganho efetivo adicional de H^+ com a produção aumentada desses ácidos não voláteis, na hipoventilação ou disfunção respiratória ou em associação à perda de secreções gastrintestinais alcalinas. Quando isso ocorre, os rins aumentam a eliminação de H^+ do corpo para restaurar o equilíbrio. Como alternativa, se houver uma perda efetiva de H^+ do corpo, devido à hiperventilação ou a vômitos, os rins procedem à reposição desse H^+.

Embora os rins sejam o mecanismo final de equilíbrio de íons hidrogênio, o sistema respiratório também desempenha uma função homeostática muito importante. Já assinalamos que a hipoventilação, a disfunção respiratória e a hiperventilação podem causar um desequilíbrio dos íons hidrogênio. Agora, iremos ressaltar que, quando um desequilíbrio dos íons hidrogênio é devido a uma causa não respiratória, a ventilação é alterada de modo reflexo, de modo a ajudar a compensar o desequilíbrio. Esse fenômeno é descrito no Capítulo 13 (ver Figura 13.38). A elevação da concentração arterial de H^+ estimula a ventilação, que reduz a $P_{CO}2$ arterial, o que, pela lei da ação das massas, diminui a concentração de H^+. Por outro lado, a diminuição da concentração plasmática de H^+ inibe a ventilação, aumentando, assim, a $P_{CO}2$ arterial e a concentração de H^+.

Dessa maneira, o sistema respiratório e os rins trabalham em conjunto. A resposta respiratória a uma alteração nas concentrações plasmáticas de H^+ é muito rápida (em questão de minutos) e impede que essa concentração seja excessivamente alterada até que os rins, cuja resposta é mais lenta (horas a dias), possam realmente eliminar o desequilíbrio. Se o sistema respiratório for a verdadeira causa do desequilíbrio de H^+, os rins passam a ser os únicos a fornecer uma resposta homeostática. Por outro lado, a disfunção renal pode criar um desequilíbrio de H^+ ao eliminar uma quantidade demasiado pequena ou excessiva de H^+ do corpo, de modo que a resposta respiratória passa a constituir o único mecanismo de controle. Como se pode verificar, o controle do equilíbrio acidobásico exige que as funções dos sistemas orgânicos estejam coordenadas entre si – outro princípio geral de fisiologia ressaltado neste livro.

14.19 Mecanismos renais

Os rins eliminam ou repõem o H^+ do corpo, alterando a concentração plasmática de HCO_3^-. A chave para entender como a alteração da concentração plasmática de HCO_3^- elimina ou repõe os H^+ foi explicada anteriormente. A excreção de HCO_3^- na urina aumenta a concentração plasmática de H^+, exatamente como se um H^+ tivesse sido adicionado ao plasma. De modo semelhante, a adição de HCO_3^- ao plasma diminui a concentração plasmática de H^+, exatamente como se um H^+ tivesse sido removido do plasma.

Quando a concentração plasmática de íons H^+ diminui (alcalose), por qualquer motivo que seja, a resposta homeostática dos rins consiste na excreção de grandes quantidades de HCO_3^-. Isso aumenta a concentração plasmática de H^+ para valores normais. Em contrapartida, quando a concentração plasmática de H^+ aumenta (acidose), os rins não excretam HCO_3^- na urina. Na verdade, as células tubulares renais produzem *novo* HCO_3^- e o adicionam ao plasma. Isso diminui a concentração de íons H^+ para valores normais.

Processamento do HCO_3^-

O HCO_3^- é totalmente filtrado nos corpúsculos renais e sofre reabsorção tubular significativa no túbulo proximal, no ramo ascendente da alça de Henle e nos ductos coletores corticais. O HCO_3^- também pode ser secretado nos ductos coletores. Por conseguinte,

Excreção de HCO_3^- 5

$$HCO_3^- \text{ filtrado} + HCO_3^- \text{ secretado} – HCO_3^- \text{ reabsorvido}$$

Para simplificar, iremos ignorar a secreção de HCO_3^-, visto que ela é sempre muito menor do que a ela é sempre muito menor do que a reabsorção tubular, e iremos tratar a excreção de HCO_3^- como a diferença entre a filtração e a reabsorção.

A reabsorção de HCO_3^- é um processo ativo, porém não é realizada de maneira convencional, isto é, simplesmente por meio de uma bomba ativa de HCO_3^- na membrana apical ou basolateral das células tubulares. Em vez disso, a reabsorção de HCO_3^- depende da secreção tubular de H^+, que se combina no lúmen com o HCO_3^- filtrado.

A **Figura 14.33** ilustra a sequência de eventos. Essa figura começa dentro da célula, com a combinação de CO_2 e H_2O para formar H_2CO_3, uma reação catalisada pela enzima anidrase carbônica. O H_2CO_3 dissocia-se imediatamente para produzir H^+ e HCO_3^-. O HCO_3^- move-se ao longo de seu gradiente de concentração por difusão facilitada através da membrana basolateral para dentro do líquido intersticial e, em seguida, para o sangue. Simultaneamente, o H^+ é secretado para o lúmen. Dependendo do segmento tubular, essa secreção é obtida por alguma combinação de bombas de H^+ ATPase primárias, bombas de H^+/K^+ ATPase primárias e contratransportadores de Na^+/K^+.

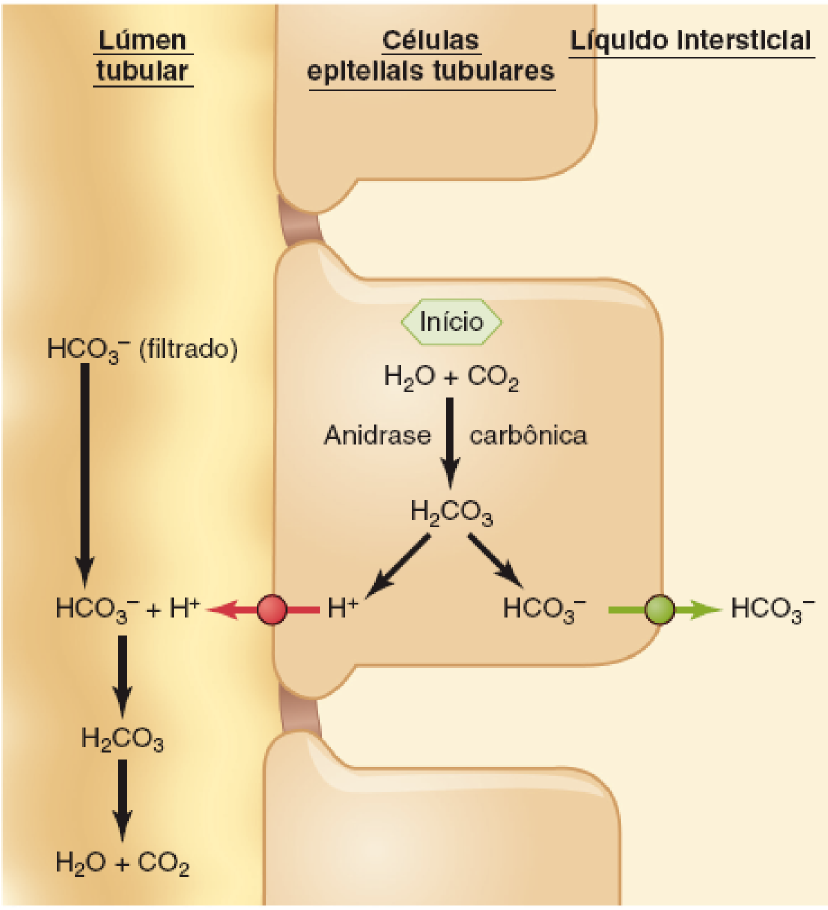


Figura 14.33 Modelo geral de reabsorção do HCO_3^- no túbulo proximal e ducto coletor cortical. Comece a analisar esta figura a partir do interior da célula, com a combinação de CO_2 e H_2O para formar H_2CO_3. Como mostra a figura, as bombas ativas de H^+ ATPase estão envolvidas no movimento de H^+ para fora da célula através da membrana apical; em vários segmentos tubulares, essa etapa do transporte é também mediada pelos contratransportadores Na^+/H^+ e/ou pelas bombas de H^+/K^+ ATPase.

Entretanto, o H^+ secretado não é excretado. Na verdade, o H^+ combina-se no lúmen com o HCO_3^- filtrado e gera CO_2 e H_2O, ambos os quais podem difundir-se para dentro da célula, tornando-se disponíveis para outro ciclo de geração de H^+. O resultado global é o desaparecimento do HCO_3^- filtrado do plasma no corpúsculo renal; entretanto, seu lugar no plasma foi ocupado pelo HCO_3^- produzido dentro da célula. Dessa maneira, não ocorre nenhuma alteração efetiva na concentração plasmática de HCO_3^-. Pode parecer incorreto referir-se a esse processo como "reabsorção" de HCO_3^-, visto que o HCO_3^- que aparece no plasma peritubular não é o mesmo HCO_3^- que foi filtrado. Contudo, o resultado global é o mesmo que se o HCO_3^- filtrado tivesse sido reabsorvido de modo convencional como o Na^+ ou o K^+.

Exceto em resposta à alcalose, discutida na Seção 14.20, os rins normalmente reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado, impedindo, assim, a perda de HCO_3^- na urina.

Adição de novo HCO_3^- ao plasma

Um conceito essencial mostrado na Figura 14.33 é o de que, enquanto ainda houver quantidades significativas de HCO_3^- filtrado no lúmen, quase todo o H^+ secretado irá se combinar com ele. Entretanto, o que ocorre com qualquer H^+ secretado quando quase todo o HCO_3^- foi reabsorvido e não está mais disponível no lúmen para se combinar com o H^+?

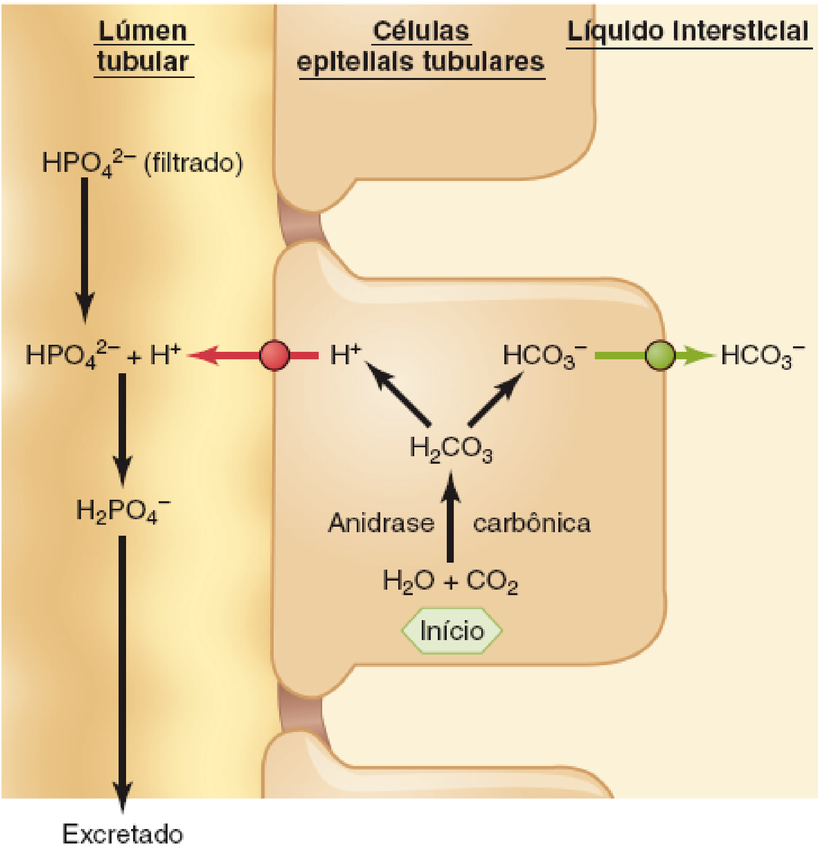


Figura 14.34 Contribuição renal do novo HCO_3^- para o plasma obtido pela secreção tubular de H^+. O processo de geração intracelular de H^+ e HCO_3^-, com o movimento de H^+ para dentro do lúmen e de HCO_3^- para o plasma, é idêntico àquele ilustrado na Figura 14.33. Entretanto, uma vez no lúmen do túbulo proximal, o H^+ combina-se com o íon fosfato (HPO_4^{2-}) filtrado, e não com o HCO_3^- filtrado, e é excretado na forma de $H_2PO_4^-$. Conforme descrito na legenda da Figura 14.33, o transporte de H^+ para dentro do lúmen é realizado não apenas por bombas de H^+ ATPase, mas também, em vários segmentos tubulares, por contratransportadores de Na^+/K^+ e/ou bombas de H^+/K^+ ATPase.

A resposta, ilustrada na **Figura 14.34**, é que o H^+ secretado adicional combina-se no lúmen com um tampão não bicarbonato filtrado, sendo o mais importante o HPO_4^{2-}. Em seguida, o H^+ é excretado na urina como parte do $H_2PO_4^-$. Agora, estamos no ponto crítico: Observe na Figura 14.34 que, nessas condições, o HCO_3^- gerado dentro da célula tubular pela reação da anidrase carbônica e que entra no plasma constitui um *ganho efetivo* de HCO_3^- pelo plasma, e não simplesmente uma reposição do HCO_3^- filtrado. Por conseguinte, quando o H^+ secretado combina-se no lúmen com um tampão diferente do HCO_3^-, o efeito global não é simplesmente uma conservação de HCO_3^-, como na Figura 14.33, mas, na verdade, a adição de *novo* HCO_3^- ao plasma. Isso aumenta a concentração de HCO_3^- no plasma e o alcaliniza.

Mais uma vez, quantidades significativas de H^+ combinam-se com tampões não bicarbonato filtrados, como o HPO_4^{2-}, somente após o HCO_3^- filtrado ter sido praticamente todo reabsorvido. A principal razão é a existência de uma grande carga de HCO_3^- filtrado – 25 vezes mais do que a carga de tampões não bicarbonato filtrados –, competindo com o H^+ secretado.

Existe um segundo mecanismo pelo qual os túbulos contribuem com o novo HCO_3^- no plasma, que não envolve a secreção de H^+, mas sim a produção e secreção renais do íon amônio (NH_4^+) (**Figura 14.35**). As células tubulares, principalmente as do túbulo proximal, captam a glutamina tanto do filtrado glomerular quanto do plasma peritubular e o metabolizam. No processo, ocorre formação tanto de NH_4^+ quanto de HCO_3^- no interior das células. O NH_4^+ é ativamente secretado por meio do contratransporte de Na^+/NH_4^+ no lúmen e excretado, enquanto o HCO_3^- move-se para dentro dos capilares peritubulares e constitui novo HCO_3^- plasmático.

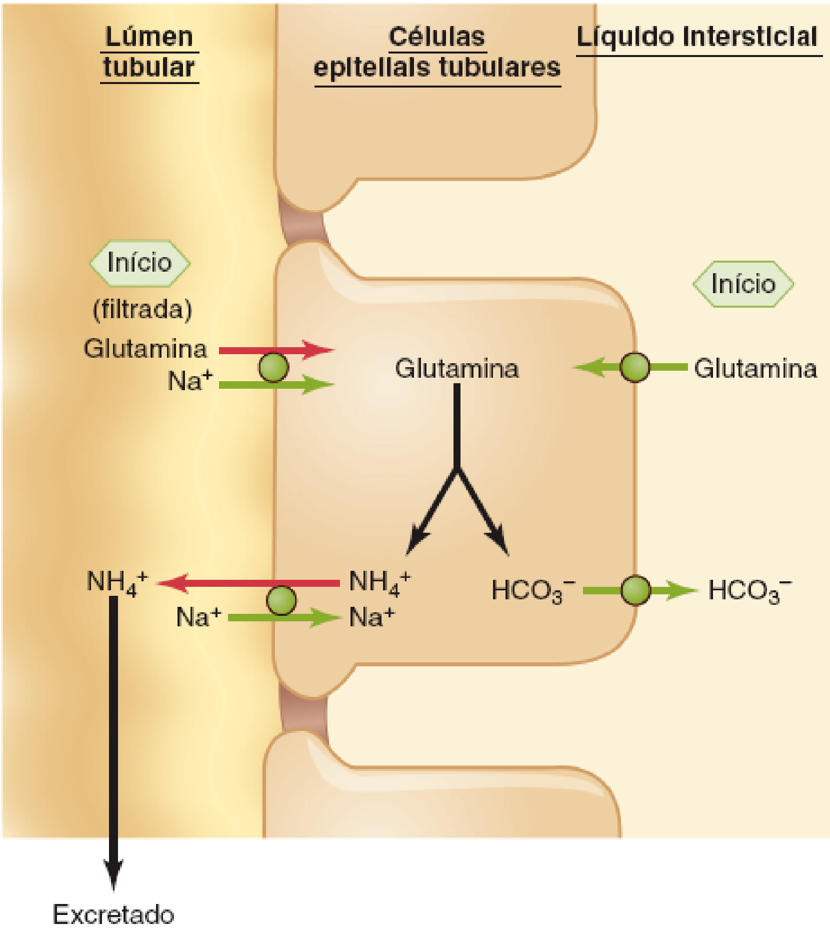


Figura 14.35 Contribuição renal do novo HCO_3^- para o plasma, obtido pelo metabolismo renal da glutamina e excreção de amônio (NH_4^+). Compare esta figura com a Figura 14.34. Esse processo ocorre principalmente no túbulo proximal.

Uma comparação das Figuras 14.34 e 14.35 mostra que o resultado global – a contribuição renal de novo HCO_3^- para o plasma – é o mesmo, independentemente de ser obtido (1) pela secreção e excreção de H^+ em tampões não bicarbonato, como o fosfato (ver Figura 14.34) ou (2) pelo metabolismo da glutamina, com excreção (ver Figura 14.35). Por conseguinte, é conveniente considerar este último caso como representando a excreção de H^+ "ligado" à NH_3, assim como o primeiro caso constitui a excreção de H^+ ligado a tampões não bicarbonato. Por conseguinte, a quantidade excretada de H^+ na urina nessas duas formas é uma quantidade de novo HCO_3^- adicionado ao plasma pelos rins. Com efeito, a "excreção urinária de H^+" e a "contribuição renal de novo HCO_3^- para o plasma" são, na realidade, os dois lados da mesma moeda.

Normalmente, os rins contribuem com uma quantidade de novo HCO_3^- suficiente para o sangue por meio da excreção de H^+, de modo a compensar o H^+ dos ácidos não voláteis gerados no corpo.

14.20 Classificação da acidose e alcalose

As respostas renais à ausência de acidose ou de alcalose estão resumidas no **Quadro 14.7**. Repetindo, a acidose refere-se a qualquer situação em que a concentração de H^+ do plasma arterial está elevada acima dos valores normais, enquanto a alcalose indica uma redução. Todas essas situações enquadram-se em duas categorias distintas (**Quadro 14.8**): (1) ***acidose ou alcalose respiratória*** e (2) ***acidose ou alcalose metabólica***.

Como o próprio nome sugere, a acidose respiratória resulta de uma alteração da ventilação alveolar. Acidose respiratória ocorre quando o sistema respiratório não consegue eliminar o dióxido de carbono na mesma velocidade em que é produzido. Ocorre alcalose respiratória quando o sistema respiratório elimina o dióxido de carbono mais rapidamente do que é produzido. Conforme descrito anteriormente, o desequilíbrio nas concentrações arteriais de H^+ nessas situações pode ser totalmente explicado em termos da ação de massas. A característica fundamental da acidose respiratória consiste em elevação tanto da P_{CO_2} arterial quanto da concentração de H^+, enquanto a da alcalose respiratória consiste em uma redução de ambas.

Quadro 14.7	Respostas renais a acidose e alcalose.
Respostas à acidose	
• Secreção de H^+ em quantidade suficiente para reabsorver todo o HCO_3^- filtrado	

- Secreção de ainda mais H^+, o que contribui para o novo HCO_3^- no plasma, à medida que o H^+ é excretado ligado a tampões urinários não bicarbonato, como o HPO_4^{2-}
- Aumento do metabolismo tubular da glutamina e excreção de amônio, o que também contribui para o novo HCO_3^- do plasma.

Resultado final: um maior número de novo HCO32 do que o habitual é adicionado ao sangue, e ocorre elevação do nível plasmático de HCO_3^-, compensando, assim, a acidose. A urina é altamente ácida (pH mais baixo atingível = 4,4).

Respostas à alcalose

- A taxa de secreção de H^+ é inadequada para reabsorver todo o HCO_3^- filtrado, de modo que são excretadas quantidades significativas de HCO_3^- na urina, e ocorre pouca ou nenhuma excreção de H^+ em tampões urinários não bicarbonato
- O metabolismo tubular da glutamina e a excreção de amônio estão diminuídos, de modo que pouco ou nenhum HCO_3^- novo contribui para o plasma a partir dessa fonte.

Resultado final: a concentração plasmática de HCO_3^- está diminuída, compensando, assim, a alcalose. A urina é alcalina (pH > 7,4).

A acidose ou alcalose metabólica inclui todas as outras situações diferentes daquelas em que o principal problema é respiratório. Algumas causas comuns de acidose metabólica consistem em produção excessiva de ácido láctico (durante o exercício intenso ou a hipoxia) ou de corpos cetônicos (no diabetes melito não controlado ou durante o jejum, conforme descrito no Estudo de Caso Clínico do Capítulo 16). A acidose metabólica também pode resultar da perda excessiva de HCO_3^-, como a que ocorre na diarreia. Uma causa de alcalose metabólica é o vômito persistente, com sua perda associada de H^+ na forma de HCl do estômago.

Quadro 14.8 Alterações nas concentrações arteriais de H^+, HCO_3^- e dióxido de carbono nos distúrbios acidobásicos.

Distúrbio primário	H^+	HCO_3^-	CO_2	Causa da alteração do HCO_3^-	Causa da alteração do CO_2
Acidose respiratória	↑	↑	↑	Compensação renal	Anormalidade primária
Alcalose respiratória	↓	↓	↓		
Acidose metabólica	↑	↓	↓	Anormalidade primária	Compensação ventilatória reflexa
Alcalose metabólica	↓	↑	↑		

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um paciente apresenta P_{O_2} arterial de 50 mmHg, P_{CO_2} arterial de 60 mmHg e pH arterial de 7,36. Classifique o distúrbio acidobásico e formule uma hipótese sobre a causa.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Qual é a P_{CO_2} arterial na acidose ou alcalose metabólica? Por definição, a acidose e a alcalose metabólicas devem ser causadas por algum processo diferente do excesso de retenção ou perda de dióxido de carbono, de modo que seria possível prever que a P_{CO_2} arterial não estaria alterada, porém este não é o caso. Conforme já assinalado neste capítulo, a concentração elevada de H^+ associada à acidose metabólica estimula *de modo reflexo* a ventilação e diminui a P_{CO_2} arterial. Pela ação de massas, isso ajuda a restaurar a concentração de H^+ para a normalidade. Por outro lado, o indivíduo com alcalose metabólica irá apresentar inibição reflexa da ventilação. O resultado consiste em elevação da P_{CO_2} arterial e, pela ação de massas, restauração associada da concentração de H^+ para valores normais.

Reiterando, as alterações da P_{CO_2} plasmática na acidose e alcalose metabólicas não constituem a *causa* da acidose ou da alcalose, porém o *resultado* de respostas reflexas compensatórias a anormalidades não respiratórias. Por conseguinte, em condições metabólicas, ao contrário das condições respiratórias, a P_{CO_2} plasmática arterial e a concentração de H^+ movem-se em direções opostas, conforme resumido no Quadro 14.8.

SEÇÃO C | RESUMO

Fontes de ganho ou perda de íons hidrogênio

I. O equilíbrio corporal total de H^+ resulta tanto da produção metabólica desses íons quanto de ganhos ou perdas efetivos através de sistema respiratório, trato gastrintestinal e urina (Quadro 14.6).

II. Obtém-se um equilíbrio estável por meio da regulação das perdas urinárias.

Tamponamento de íons hidrogênio no corpo

I. O tamponamento é um meio de minimizar alterações na concentração de H^+ por meio de combinação reversível desses íons com ânions, como HCO_3^- e proteínas intracelulares.

II. O principal sistema de tamponamento extracelular é o sistema CO_2/HCO_3^-, e os principais tampões intracelulares consistem em proteínas e fosfatos.

Integração dos controles homeostáticos

I. Os rins e o sistema respiratório são os reguladores homeostáticos da concentração plasmática de H^+.

II. Os rins são os órgãos responsáveis pelo equilíbrio corporal de H^+.

III. Uma diminuição da concentração plasmática arterial de H^+ provoca hipoventilação reflexa, que eleva a P_{CO_2} arterial e, portanto, aumenta a concentração plasmática de H^+ para valores normais. Um aumento na concentração plasmática de H^+ provoca hiperventilação reflexa, o que diminui a P_{CO_2} arterial e, portanto, diminui a concentração de H^+ para valores normais.

Mecanismos renais

I. Os rins mantêm uma concentração plasmática estável de H^+ por meio da regulação da concentração plasmática de HCO_3^-. Podem excretar HCO_3^- ou contribuir para o HCO_3^- novo no sangue.

II. O HCO_3^- é reabsorvido quando o H^+, produzido nas células tubulares por um processo catalisado pela anidrase carbônica, é secretado para o lúmen e combina-se com o HCO_3^- filtrado. O H^+ secretado não é excretado nessa situação.

III. Em contrapartida, quando o H^+ secretado combina-se no lúmen com o íon fosfato filtrado ou outro tampão não bicarbonato, ele é excretado, e os rins contribuem com o HCO_3^- novo para o sangue.

IV. Os rins também contribuem com o novo HCO_3^- para o sangue quando produzem e excretam amônio.

Classificação da acidose e da alcalose

I. Os distúrbios acidobásicos são classificados em respiratórios ou metabólicos.
   a. A acidose respiratória deve-se à retenção de dióxido de carbono, enquanto a alcalose respiratória é causada pela eliminação excessiva de dióxido de carbono.
   b. Todas as outras causas de acidose ou de alcalose são denominadas *metabólicas* e refletem o ganho ou a perda de H^+, respectivamente, de uma fonte diferente do dióxido de carbono.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Quais são as fontes de ganho e de perda de H^+ no corpo?
2. Cite os principais sistemas-tampão do corpo.
3. Descreva o papel do sistema respiratório na regulação da concentração de H^+.
4. Como a secreção tubular de H^+ ocorre, e como ela realiza a reabsorção de HCO_3^-?
5. Como a secreção de H^+ contribui para a adição renal de novo HCO_3^- no sangue? O que determina se o H^+ secretado irá produzir esses resultados ou irá causar reabsorção de HCO_3^-?
6. Como o metabolismo da glutamina pelas células tubulares contribui para o novo HCO_3^- no sangue e para o amônio na urina?
7. Que duas quantidades constituem a "excreção de H^+"? Por que esse termo pode equivaler à "contribuição de novo HCO_3^- para o plasma"?
8. Como os rins respondem à presença de acidose ou de alcalose?
9. Classifique os quatro tipos de distúrbios acidobásicos de acordo com a concentração plasmática de H^+, a concentração de HCO_3^- e a P_{CO_2}.
10. Explique como o uso excessivo de determinados diuréticos pode levar à alcalose metabólica.

SEÇÃO C | TERMOS-CHAVE

14.16 Fontes de ganho ou de perda de íons hidrogênio

Ácidos não voláteis

14.17 Tamponamento dos íons hidrogênio no corpo

Tampão

SEÇÃO C | TERMOS CLÍNICOS

Acidose
Alcalose

14.20 Classificação da acidose e da alcalose

Acidose metabólica

Alcalose metabólica
Acidose respiratória
Alcalose respiratória

CAPÍTULO 14

Estudo de caso clínico

Doença renal grave em uma mulher com diabetes melito



Uma paciente com diabetes melito tipo 2 de longa duração e mal controlado começou a se sentir progressivamente mais fraca nos últimos meses. Estava também se sentindo mal e ganhou peso, apesar de não ter feito nenhuma mudança em seus hábitos alimentares. Durante uma consulta de rotina ao médico da família, este solicita alguns exames de sangue e de urina como avaliação inicial. Além disso, houve agravamento significativo de sua hipertensão leve previamente diagnosticada. O médico fica preocupado quando os resultados dos exames mostram uma elevação do nível de creatinina no sangue e presença de proteína em quantidade significativa na urina. A paciente é encaminhada a um nefrologista (especialista em doenças renais), que estabelece o diagnóstico de doença renal diabética (nefropatia diabética).

Muitas doenças afetam os rins. As causas potenciais de lesão renal incluem defeitos congênitos e hereditários, distúrbios metabólicos, infecção, inflamação, traumatismo, problemas vasculares e certas formas de câncer. A obstrução da uretra ou de um ureter pode causar lesão devido a um aumento de pressão e pode predispor os rins à infecção bacteriana. Uma causa comum de insuficiência renal consiste no controle inadequado do diabetes melito. O aumento do nível de glicemia interfere na filtração renal e função tubular normais (ver Seção 14.13 deste capítulo e o Capítulo 16), e a ocorrência de pressão arterial elevada, que é comum em pacientes com diabetes melito tipo 2, provoca lesão vascular dos rins.

Um dos primeiros sinais de diminuição da função renal consiste em aumento do nível sanguíneo de creatinina, que foi detectado no caso de nossa paciente. Conforme descrito na Seção 14.3 deste capítulo, a creatinina é um produto de degradação do metabolismo muscular, que é filtrado no glomérulo e não reabsorvido. Embora uma pequena quantidade de creatinina seja secretada no túbulo renal, a depuração de creatinina fornece uma boa estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG). Tendo em vista a ocorrência precoce de uma redução da TFG na doença renal, e sabendo que a produção de creatinina é bastante constante, a ocorrência de um aumento nos níveis sanguíneos de creatinina constitui um sinal de alerta útil de que estão ocorrendo diminuição da depuração de creatinina e falência renal.

Reflita e revise 1

- A perda de massa corporal magra (músculo) pode constituir uma consequência normal do envelhecimento. Como a maior parte da produção de creatinina no corpo provém do músculo esquelético, de que maneira a diminuição da massa corporal magra nos indivíduos idosos afetaria a interpretação da concentração plasmática de creatinina como índice de TFG? (*Dica:* ver Seção 14.4.)

Outro sinal frequente de doença renal, que também foi observado nessa paciente, é o aparecimento de proteína na urina. Nos rins normais, verifica-se a presença de uma quantidade minúscula de proteína no filtrado glomerular, visto que as membranas da barreira de filtração não são totalmente impermeáveis às proteínas, particularmente aquelas com pesos moleculares mais baixos. Entretanto, as células do túbulo proximal removem por completo essa proteína filtrada do lúmen tubular, de modo que não aparece nenhuma proteína na urina final. Em contrapartida, na nefropatia diabética, a barreira de filtração pode tornar-se muito mais permeável às proteínas, e os túbulos proximais acometidos por doença podem perder a sua capacidade de remover a proteína filtrada do lúmen tubular. O resultado é o aparecimento de proteína na urina. A perda de proteína na urina leva a uma diminuição na quantidade de proteína presente no sangue. Isso resulta em redução da força osmótica para a retenção de líquido no sangue e, subsequentemente, na formação de edema em todo o corpo (ver Capítulo 12). Nessa paciente, esse processo resultou em aumento do peso corporal.

Embora muitas doenças renais sejam autolimitadas e não produzam nenhum dano permanente, outras se agravam se não forem tratadas. Os sintomas de disfunção renal profunda são relativamente independentes do agente causador de lesão e são coletivamente conhecidos como ***uremia***, o que significa literalmente “ureia no sangue”.

A gravidade da uremia depende do grau de capacidade dos rins comprometidos de preservar a constância do meio interno. Partindo do pressuposto de que o indivíduo continua ingerindo uma dieta normal contendo as quantidades habituais de nutrientes e eletrólitos, que problemas devem surgir? O que precisamos ter em mente é o fato de que a destruição dos rins diminui acentuadamente o número de néfrons funcionantes. Por conseguinte, as numerosas substâncias, particularmente os produtos de degradação potencialmente tóxicos que chegam ao túbulo por filtração, acumulam-se no sangue. Além disso, ocorre comprometimento da excreção de K^+, visto que há um número insuficiente de néfrons capazes de realizar a secreção tubular normal desse íon. O indivíduo também pode desenvolver acidose, visto que o número reduzido de néfrons não consegue adicionar uma quantidade suficiente de novo HCO_3^- ao sangue para compensar a produção metabólica diária de ácidos não voláteis.

O fato notável é a magnitude do fator de segurança na função renal. Em geral, os rins ainda são capazes de desempenhar bem a sua função reguladora enquanto houver 10 a 30% dos néfrons funcionando. Isso se deve ao fato de que esses néfrons remanescentes sofrem alterações na sua função – filtração, reabsorção e secreção – para compensar os néfrons faltantes. Por exemplo, cada néfron remanescente aumenta a sua taxa de secreção de K^+, de modo que a quantidade total de K^+ excretada pelos rins seja mantida em níveis normais. Todavia, os limites de regulação são restritos. Para utilizar o K^+, como em nosso exemplo, se um indivíduo com doença renal grave consumisse uma dieta rica em potássio, os néfrons remanescentes poderiam não ser capazes de secretar K^+ em quantidade suficiente para evitar a sua retenção.

Outros problemas surgem na uremia, devido à secreção anormal dos hormônios produzidos pelos rins. Por exemplo, a secreção diminuída de eritropoetina resulta em anemia (ver Capítulo 12). A capacidade diminuída de formar 1,25-$(OH)_2D$ resulta em absorção deficiente de íons cálcio do trato gastrintestinal, com consequente redução dos níveis plasmáticos de cálcio, aumento do PTH e calcificação inadequada dos ossos (hiperparatireoidismo secundário). A eritropoetina e a 1,25-$(OH)_2D$ (calcitriol) podem ser administradas a pacientes com uremia para melhorar o hematócrito e o equilíbrio do cálcio.

Reflita e revise 2

- Por que pacientes submetidos a hemodiálise a longo prazo frequentemente apresentam concentrações plasmáticas elevadas de fósforo? (*Dica:* ver Seção 14.13, Quadro 14.5 e rever a Seção F do Capítulo 11.)

No caso da enzima secretada, a renina, a sua secreção é raramente muito pequena; em vez disso, ocorre uma secreção muito grande pelas células justaglomerulares dos rins lesionados. A principal razão para o aumento da renina consiste na diminuição da perfusão dos néfrons afetados (mecanismo dos barorreceptores intrarrenais). O resultado consiste em aumento da concentração plasmática de angiotensina II e desenvolvimento de ***hipertensão renal***. Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II podem ser utilizados para diminuir a pressão arterial e melhorar o equilíbrio do sódio e da água. Nossa paciente foi aconselhada a realizar um controle mais cuidadoso e agressivo dos níveis de glicemia e da pressão arterial por meio de dieta, exercício físico e medicamentos. Ela também começou a tomar um inibidor da ECA. Infelizmente, os níveis sanguíneos de creatinina e a proteinúria continuaram se agravando até o estabelecimento de doença renal terminal exigindo hemodiálise.

Hemodiálise, diálise peritoneal e transplante

Os rins em falência podem alcançar um ponto em que não são mais capazes de excretar água e íons nas taxas necessárias para manter o equilíbrio corporal dessas substâncias, e tampouco conseguem excretar produtos de degradação na mesma velocidade em que são produzidos. As alterações na dieta podem ajudar a minimizar esses problemas, porém não os eliminam. Por exemplo, a diminuição da ingestão de potássio reduz a quantidade de K^+ a ser excretada. As técnicas clínicas usadas para realizar as funções excretoras dos rins consistem em hemodiálise e diálise peritoneal. O termo geral ***diálise*** refere-se à separação de substâncias com o uso de uma membrana permeável.

O rim artificial é um aparelho que utiliza um processo denominado ***hemodiálise*** para remover resíduos e substâncias em excesso do sangue (**Figura 14.36**). Durante a hemodiálise, o sangue é bombeado a partir de uma das artérias do paciente através de um tubo circundado por líquido de diálise especial. Em seguida, o tubo conduz o sangue de volta ao paciente através de uma veia. Em geral, o tubo de diálise é feito de celofane, que é altamente permeável à maioria dos solutos, porém relativamente impermeável às proteínas e totalmente impermeável às células sanguíneas – isto é, com características muito semelhantes às dos capilares renais. O líquido de diálise contém solutos com concentrações iônicas semelhantes àquelas do plasma normal ou mais baixas e não contém creatinina nem ureia ou outras substâncias a serem totalmente removidas do plasma. À medida que o sangue flui pelo tubo, as concentrações de solutos plasmáticos não proteicos tendem a alcançar o equilíbrio de difusão com as dos solutos no líquido do banho. Por exemplo, se a concentração plasmática de K^+ do paciente estiver acima dos valores normais, o K^+ irá se difundir para fora do sangue, através do tubo de celofane e para dentro do líquido de diálise. De modo semelhante, os produtos de degradação e os excessos de outras substâncias também sofrem difusão para o líquido de diálise e, portanto, são eliminados do corpo.

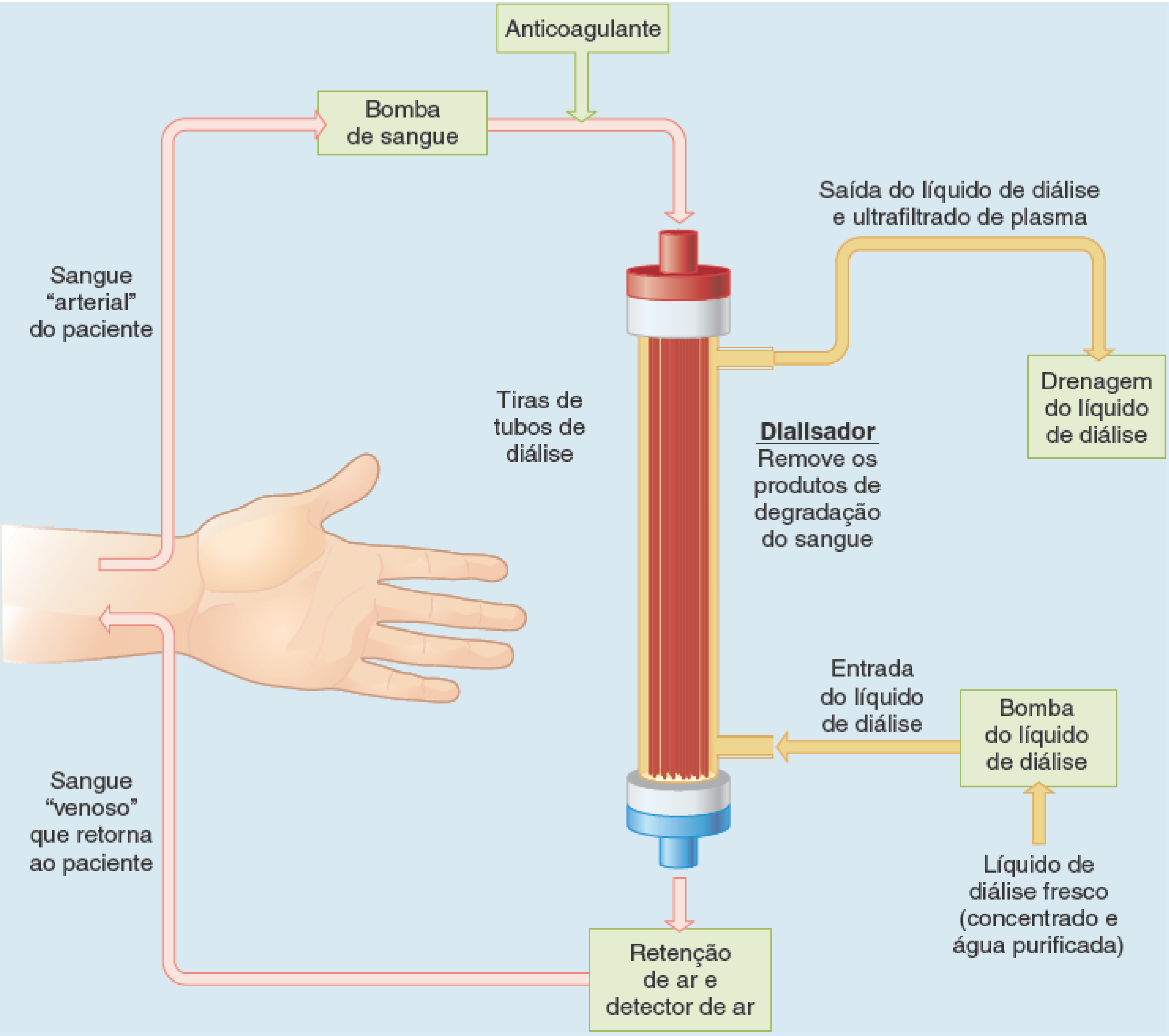


Figura 14.36 Diagrama simplificado de hemodiálise. Observe que o sangue e o líquido de diálise fluem em sentidos opostos através do dialisador (contracorrente). O fluxo sanguíneo pode ser de 400 mℓ/min, e a velocidade do fluxo do líquido de diálise pode ser de 1.000 mℓ/min! Durante uma sessão de diálise de 3 a 4 h, aproximadamente 72 a 96 ℓ de sangue e 3.000 a 4.000 ℓ de líquido de diálise passam pelo dialisador. O dialisador é composto de muitas tiras de tubos de diálise muito finos. O sangue flui no interior de cada tubo, e o líquido de diálise banha a parte externa dos tubos de diálise. Isso proporciona uma grande área de superfície para difusão dos produtos de degradação do sangue para o líquido de diálise.

Os pacientes com insuficiência renal aguda reversível podem necessitar de hemodiálise durante apenas alguns dias ou semanas. Entretanto, pacientes como a mulher de nosso caso, que apresenta insuficiência renal crônica irreversível, necessitam de tratamento pelo resto da vida, a não ser que recebam um transplante renal. Esses pacientes são submetidos à hemodiálise várias vezes por semana.

Outra maneira de remover o excesso de substâncias do sangue é a ***diálise peritoneal***, que utiliza o revestimento da cavidade abdominal (peritônio) do próprio paciente como membrana de diálise. O líquido é injetado por um tubo de plástico semipermanente inserido através da parede abdominal nessa cavidade, onde permanece por várias horas, durante as quais os solutos do sangue do paciente difundem-se para o líquido. Em seguida, o líquido de diálise é removido e substituído por novo líquido. Esse procedimento pode ser repetido várias vezes por dia pelo paciente enquanto realiza simultaneamente suas atividades normais.

O transplante de rim constitui o tratamento de escolha a longo prazo para a maioria dos pacientes com insuficiência renal permanente. A rejeição do rim transplantado pelo corpo do receptor constitui um problema potencial, porém foram realizados grandes avanços para reduzir a frequência de rejeição (ver Capítulo 18). Entretanto, muitos pacientes que poderiam se beneficiar de um transplante não o recebem. Na atualidade, a principal fonte de rins para transplante é constituída por indivíduos recém-falecidos. Recentemente, a doação por um parente vivo tornou-se mais comum. Devido ao grande fator de segurança, o doador pode realizar normalmente suas funções com apenas um rim. Em 2013, nos EUA, cerca de 101.000 indivíduos estavam aguardando na lista para um transplante de rim. Em 2013 houve aproximadamente 11.000 transplantes de rim de doadores cadavéricos e 6.000 de doadores vivos, ressaltando a escassez de rins para transplante. Espera-se que melhor compreensão do público possa fazer com que um número muito maior de indivíduos deixem uma autorização prévia para doação de seus rins e outros órgãos após a sua morte. Nossa paciente continuou em hemodiálise, 3 vezes/semana, durante vários anos, aguardando um transplante de rim. Foi determinado que o seu irmão mais velho era um doador compatível, e ele doou o seu rim, permitindo que essa paciente interrompesse os tratamentos com hemodiálise. Ela continua controlando de modo rigoroso os níveis de glicemia e a pressão arterial.

Termos clínicos: diálise, diálise peritoneal, hemodiálise, hipertensão renal, uremia

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | Relembre e compreenda

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas

1. Qual dos seguintes eventos irá levar a um aumento da filtração de líquido glomerular nos rins?
   a. Aumento na concentração plasmática de proteínas
   b. Aumento na pressão do líquido no espaço de Bowman
   c. Elevação da pressão arterial capilar glomerular
   d. Redução da pressão arterial capilar glomerular
   e. Constrição da arteríola aferente
2. Qual das seguintes afirmativas aplica-se à depuração renal?
   a. Trata-se da quantidade de uma substância excretada por unidade de tempo
   b. Uma substância com depuração. TFG sofre apenas filtração
   c. Uma substância com depuração. TFG sofre filtração e secreção
   d. Pode ser calculada conhecendo-se apenas a carga filtrada de uma substância e a taxa de produção de urina
   e. A depuração da creatinina aproxima-se do fluxo plasmático renal
3. Qual das seguintes condições *não* irá resultar em diurese?
   a. Sudorese excessiva
   b. Diabetes insípido central
   c. Diabetes insípido nefrogênico
   d. Aporte excessivo de água
   e. Diabetes melito não controlado
4. Qual dos seguintes processos contribui diretamente para a produção de um interstício medular hipertônico no rim?
   a. Transporte ativo de Na^+ no ramo descendente da alça de Henle
   b. Reabsorção ativa de água no ramo ascendente da alça de Henle
   c. Reabsorção ativa de Na^+ no túbulo contorcido distal
   d. Reabsorção de água no ducto coletor cortical
   e. Secreção de ureia na alça de Henle
5. Um aumento da renina é causado por
   a. Diminuição no aporte de sódio
   b. Diminuição da atividade nervosa simpática renal
   c. Elevação da pressão arterial na artéria renal
   d. Tumor suprarrenal secretor de aldosterona
   e. Hipertensão essencial
6. Um aumento no nível de paratormônio irá
   a. Aumentar o nível plasmático de 25(OH)D
   b. Diminuir o nível plasmático de 1,25-$(OH)_2D$
   c. Diminuir a excreção de íons cálcio
   d. Aumentar a reabsorção de íons fosfato
   e. Aumentar a absorção de íons cálcio no túbulo proximal
7. Qual dos seguintes processos é um componente da resposta renal à acidose metabólica?
   a. Reabsorção de H^+
   b. Secreção de HCO_3^- para o lúmen tubular
   c. Secreção de amônio para o lúmen tubular
   d. Secreção de glutamina para o líquido intersticial
   e. Produção de HPO_4^{2-} mediada pela anidrase carbônica
8. Qual dos seguintes itens é compatível com alcalose respiratória?
   a. Aumento da ventilação alveolar durante o exercício leve
   b. Hiperventilação
   c. Aumento do nível plasmático de HCO_3^-
   d. Aumento do CO_2 arterial
   e. pH urinário, 5,0
9. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira* sobre a diferença entre néfrons corticais e justamedulares?

a. Os néfrons são, em sua maioria, justamedulares
b. As arteríolas eferentes dos néfrons corticais dão origem à maioria dos vasos retos
c. As arteríolas aferentes dos néfrons justamedulares dão origem à maioria dos vasos retos
d. Todos os néfrons corticais possuem uma alça de Henle
e. Os néfrons justamedulares geram um interstício medular hiperosmótico

10. Qual dos seguintes itens é compatível com insuficiência renal crônica não tratada?
   a. Proteinúria
   b. Hipopotassemia
   c. Aumento do nível plasmático de 1,25-$(OH)_2D$
   d. Aumento do nível plasmático de eritropoetina
   e. Aumento do nível plasmático de HCO_3^-

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. A substância T está presente na urina. Isso prova que ela é filtrável no glomérulo? *Dica:* ver a Figura 14.6 e lembrar as diferentes vias de entrada de uma substância no líquido tubular.
2. A substância V normalmente não está presente na urina. Isso prova que ela não é filtrada nem secretada? *Dica:* ver a Figura 14.7 e lembrar o terceiro processo na função renal.
3. A concentração plasmática de glicose é de 100 mg/100 mℓ, e a TFG, de 125 mℓ/min. Qual é a quantidade de glicose filtrada por minuto? *Dica:* ver a Figura 14.12.
4. Um indivíduo está excretando quantidades anormalmente grandes de determinado aminoácido. Com base na descrição teórica dos mecanismos reabsortivos limitados por T_m no texto, cite várias causas possíveis. *Dica:* ver a Figura 14.11.
5. A concentração de ureia na urina é sempre muito maior que a sua concentração no plasma. Isso significa que a ureia é secretada? *Dica:* ver a Figura 14.20 e lembrar que a concentração é uma relação.
6. Se uma pessoa toma um medicamento que bloqueia a reabsorção de Na^+, o que irá ocorrer com a reabsorção de água, ureia, Cl^-, glicose e aminoácidos e com a secreção de H^+? *Dica:* ver a Figura 14.14.
7. Compare as alterações da TFG e da secreção de renina que ocorrem em resposta a uma hemorragia moderada em dois indivíduos – um deles em uso de um fármaco que bloqueia a inervação simpática para os rins, e o outro que não está tomando esse medicamento. *Dica:* ver a Figura 14.24.
8. Se um indivíduo está em uso de um medicamento capaz de inibir por completo a enzima conversora de angiotensina, o que irá ocorrer com a secreção de aldosterona quando o indivíduo seguir uma dieta hipossódica? *Dica:* ver a Figura 14.23.
9. No estado de equilíbrio dinâmico, qual é a quantidade de cloreto de sódio excretada diariamente na urina de um indivíduo normal consumindo 12 g de cloreto de sódio por dia: 12 g/dia (a), ou menos de 12 g/dia (b)? Explique. *Dica:* ver a Figura 14.28 e pergunte a si mesmo se o rim é o único órgão capaz de perder cloreto de sódio.
10. Uma mulher jovem que sofreu traumatismo cranioencefálico parece ter se recuperado, porém apresenta sede o tempo todo. Na sua opinião, qual pode ser a causa? *Dica:* ver a Figura 14.29 e lembrar-se do principal estímulo para a vasopressina e a sede.
11. Um paciente apresenta um tumor no córtex suprarrenal que secreta continuamente grandes quantidades de aldosterona. Como se chama essa condição, e que efeitos ela tem sobre a quantidade total de sódio e de potássio no corpo? *Dica:* ver a Figura 14.32.
12. Um indivíduo está tomando um medicamento que inibe a secreção tubular de H^+. Que efeito esse fármaco tem sobre o equilíbrio corporal de sódio, água e H^+? *Dica:* ver as Figuras 14.14, 14.33 e 14.34. Lembrar que a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal é realizada por contratransporte de Na^+/H^+.
13. Como o uso excessivo de diuréticos pode levar à alcalose metabólica? *Dica:* ver as Figuras 14.24, 14.33, 14.34 e 14.35. Lembrar que o uso excessivo de diuréticos pode levar a um aumento da concentração plasmática de aldosterona e à depleção de potássio.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio geral de fisiologia é o de que *a estrutura é um determinante da função – e coevoluiu com ela*. Como a anatomia do corpúsculo renal e estruturas associadas determina a função?
2. *Os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física*. Dê um exemplo de como uma lei de química e uma lei de física são importantes para compreender a regulação da função renal.
3. De que maneira o controle da secreção de vasopressina ressalta o princípio geral de fisiologia segundo o qual *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição*?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 14.4 A taxa de filtração glomerular iria diminuir acentuadamente. Isso iria resultar em diminuição da remoção de substâncias tóxicas do sangue. Como irá aprender, a doença renal constitui uma consequência comum e problemática do diabetes melito a longo prazo sem tratamento.

Figura 14.8 A TFG irá diminuir, visto que o aumento da força osmótica plasmática da albumina irá se opor à filtração.

Figura 14.9 A oclusão da arteríola aferente por um coágulo sanguíneo iria diminuir o fluxo sanguíneo para esse glomérulo e reduzir acentuadamente a TFG nesse glomérulo individual. Um coágulo sanguíneo na arteríola eferente aumentaria a P_{CG} e, portanto, a TFG. Se isso só ocorrer em alguns glomérulos, não deverá ter um efeito significativo sobre a função renal, visto que o grande número de glomérulos totais nos dois rins proporciona um fator de segurança.

Figura 14.11 Carga filtrada = TFG × Concentração plasmática de glicose. Taxa de excreção = Concentração de glicose na urina × Fluxo urinário

Figura 14.14 Esse fármaco diminuiria a reabsorção de sódio do líquido tubular. Isso resultaria em aumento na excreção urinária de sódio. A força osmótica do sódio irá transportar a água com ele, aumentando, assim, o fluxo urinário. Exemplos desses diuréticos são o triantereno e a amilorida.

Figura 14.18 O aumento da vasopressina causaria reabsorção máxima de água. O volume urinário estaria baixo (antidiurese), enquanto a osmolaridade da urina permaneceria elevada. A reabsorção contínua de água causaria redução da concentração plasmática de sódio (hiponatremia), devido à diluição do sódio. Em consequência, o plasma teria uma osmolaridade muito baixa. A osmolaridade plasmática diminuída não iria inibir a secreção de vasopressina do tumor, visto que ela não é controlada pelos osmorreceptores hipotalâmicos. Essa condição é denominada *síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)* e constitui uma das várias causas possíveis de hiponatremia nos seres humanos.

Figura 14.23 Um inibidor da ECA irá diminuir a produção de angiotensina II. O consequente aumento na excreção de Na^+ e de água irá diminuir a pressão arterial, resultando em aumento reflexo da secreção de renina. Um BRA também irá reduzir a pressão arterial e, portanto, aumentar a secreção de renina. Entretanto, com o uso de um BRA, haverá aumento da angiotensina II, visto que a atividade da enzima conversora de angiotensina estará normal.

Figura 14.24 Em condições normais, o controle redundante da liberação de renina, conforme indicado nesta figura, bem como a participação da vasopressina (ver Figura 14.27) possibilitaria a manutenção de um equilíbrio normal de sódio e de água, mesmo com denervação dos rins. Todavia, durante uma grave redução do volume plasmático, como a que ocorre na desidratação, o rim desnervado pode não produzir renina em quantidade suficiente para resultar em diminuição máxima da excreção de Na^+.

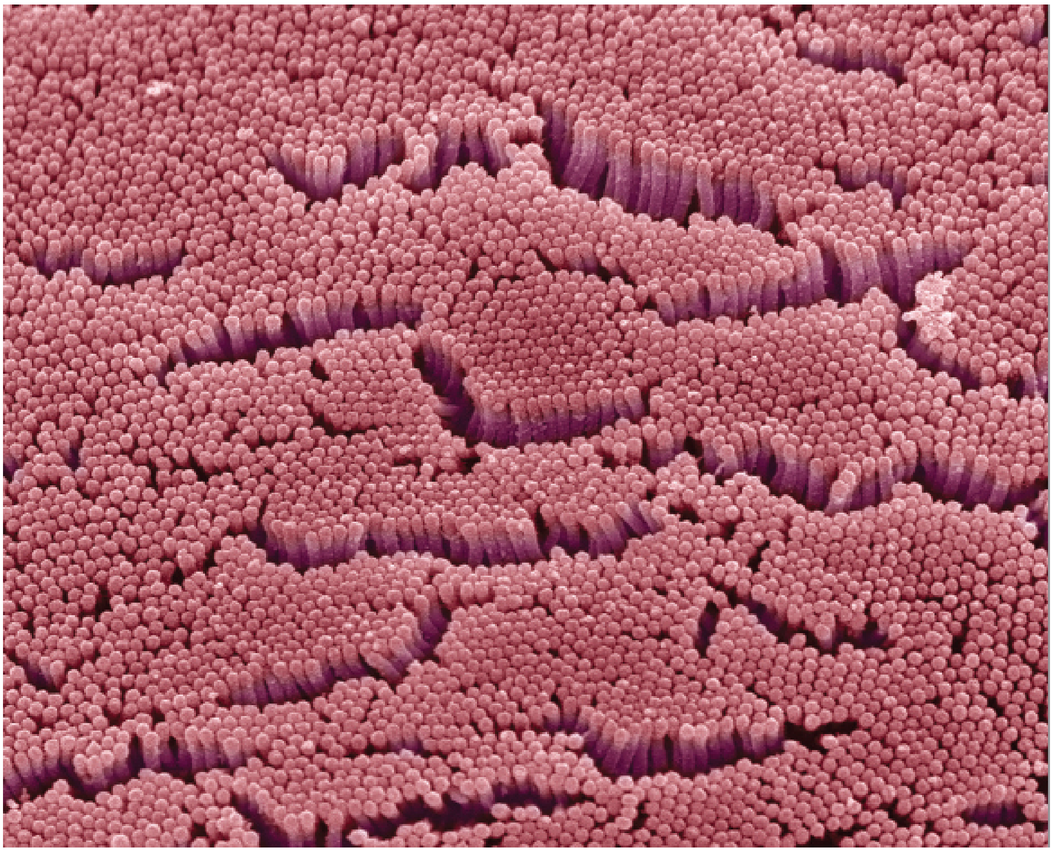
Figura 14.28 A adaptação a um ambiente quente depende da capacidade do corpo de perder calor por meio da sudorese (ver Capítulo 16.17). A capacidade de detectar uma diminuição do volume plasmático pelos barorreceptores de baixa pressão no coração (ver Capítulo 12) e de um aumento da osmolaridade pelos osmorreceptores no cérebro desencadeia uma resposta coordenada para minimizar a perda de água e íons do corpo, incluindo Na^+. Isso inclui uma redução da TFG nos rins e um aumento da secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A TFG reduzida diminui a quantidade de água e de íons que entram no filtrado nos rins, diminuindo, assim, as perdas na urina. A concentração plasmática elevada de aldosterona aumenta a reabsorção renal de Na^+. O aumento na síntese de vasopressina no hipotálamo e sua liberação dos axônios na neuro-hipófise leva a um aumento da vasopressina no sangue, que fornece aos rins um sinal para aumentar a reabsorção de água. Por conseguinte, a coordenação de órgãos, incluindo o sistema nervoso (o cérebro), o sistema endócrino (a neuro-hipófise), o sistema circulatório (o coração) e o sistema urinário (os rins) minimiza a perda de água e de Na^+ durante a sudorese até que os déficits de ambos possam ser repostos por um aumento da ingestão e absorção no trato gastrintestinal.

Figura 14.31 O conceito de equilíbrio de massa é um dos mais importantes na homeostasia (ver Figura 1.11). Conforme descrito no Capítulo 1, quando o ganho de uma substância ultrapassa sua perda, a substância encontra-se em balanço positivo. Embora tenha aprendido que o K^+ é de suma importância na função normal das células excitáveis (ver Capítulo 6 e Seção 12.4 do Capítulo 12), o excesso de K^+ é perigoso, em virtude de seus efeitos sobre o potencial de membrana. Por esse motivo, existem mecanismos precisos de controle homeostático para manter o equilíbrio corporal total de K^+. Pequenos aumentos nos níveis plasmáticos de K^+ possuem um efeito direto nos rins, aumentando a secreção de K^+. Além disso, pequenos aumentos nos níveis plasmáticos de K^+ estimulam a liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal, o que, por sua vez, estimula a secreção de K^+ nos rins. O efeito direto do aumento do K^+ e o efeito renal da aldosterona atuam para normalizar o equilíbrio do K^+. A incapacidade do córtex suprarrenal de produzir aldosterona em quantidades adequadas em resposta a um aumento dos níveis plasmáticos de K^+ (como na insuficiência suprarrenal primária, ver Seção 11.15 do Capítulo 11) pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia potencialmente fatal.

Quadro 14.8 O paciente apresenta acidose respiratória com compensação renal (hipercapnia com normalização do pH arterial). O paciente tem hipoxia, que, na presença de função pulmonar normal, leva habitualmente a hiperventilação e alcalose respiratória. Por conseguinte, o paciente provavelmente apresenta doença pulmonar crônica, resultando em hipoxemia e retenção de dióxido de carbono (hipercapnia). Sabemos que a doença é crônica porque os rins tiveram tempo para compensar a acidose por meio de um aumento do HCO_3^- adicionado ao sangue, restaurando, assim, o pH arterial para valores quase normais (ver Figuras 14.33 a 14.35).

CAPÍTULO

15 Digestão e Absorção de Alimentos



Micrografia eletrônica de varredura colorida das microvilosidades intestinais (aumento aproximado de 7.700×).

O sistema digestório, que é responsável pela absorção de nutrientes e água ingeridos, é fundamental na regulação e na integração dos processos metabólicos em todo o corpo. A função normal do sistema digestório é necessária para a homeostasia corporal total, bem como para o funcionamento normal de cada sistema orgânico. No Capítulo 1, introduzimos o conceito de balanço corporal total, segundo o qual o ganho de uma substância no corpo é igual à sua perda do corpo (Figura 1.11). Agora, aprenderemos vários exemplos específicos de balanço corporal total na medida em que se aplicam ao sistema digestório. Veremos também como o sistema nervoso entérico, introduzido inicialmente no Capítulo 6, interage com outras partes do sistema nervoso para fornecer informações ao encéfalo e receber informações dele, além de regular o controle local da função gastrintestinal. No Capítulo 14, você aprendeu como o balanço hídrico e dos íons é obtido por meio da regulação de sua excreção pelos rins. Agora, serão discutidos os mecanismos e a regulação integrada da absorção dessas e de outras substâncias no corpo.

Este capítulo fornece muitos exemplos que demonstram os princípios gerais de fisiologia introduzidos no Capítulo 1. Em primeiro lugar, o controle endócrino, neural e parácrino da função gastrintestinal ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual o fluxo de informações entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos. Esse princípio é ressaltado pela íntima relação existente entre a capacidade absortiva do tubo gastrintestinal e os sistemas circulatório e linfático como vias para o fornecimento desses nutrientes aos tecidos. Em segundo lugar, muitas das funções do tubo gastrintestinal ilustram o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente trabalham em oposição. Por exemplo, a acidez do conteúdo do estômago é aumentada ou diminuída pela influência de hormônios liberados pelo tubo gastrintestinal, bem como de fatores parácrinos e impulsos neuronais. Em terceiro lugar, o epitélio do trato digestório regula a transferência de materiais do meio exterior para o sangue, o que exemplifica o princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre os compartimentos e através das membranas celulares. Em quarto lugar, o próprio processo da digestão depende da química básica, refletindo outro princípio geral de fisiologia, segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. Por fim, este capítulo fornece muitos exemplos sobre como a forma e a função estão relacionadas em todos os níveis de estrutura, desde as células até os órgãos do sistema digestório, o que ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – que coevoluiu com ela. Um dos exemplos mais notáveis é a grande área de superfície para a absorção dos materiais ingeridos, a qual se tornou possível graças às especializações morfológicas do intestino delgado. ■

15.1 Visão geral do sistema digestório

O **sistema digestório** (**Figura 15.1**) é constituído pelo **tubo gastrintestinal (GI)** (ou **canal alimentar**) – que compreende boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso – e pelos órgãos e tecidos acessórios, que compreendem as glândulas salivares, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas exócrino. Os órgãos acessórios não fazem parte do tubo gastrintestinal, porém secretam substâncias nele por meio de ductos conectores. A função global do sistema digestório consiste em processar os alimentos ingeridos em formas moleculares, as quais são, em seguida, transferidas, juntamente com pequenas moléculas, íons e água, para o meio interno do corpo, onde podem ser distribuídas para as células pelo sistema circulatório. O sistema digestório encontra-se sob o controle neural local do sistema nervoso entérico e também do sistema nervoso central.

O tubo gastrintestinal do adulto mede aproximadamente 9 m de comprimento e se estende pelo corpo desde a boca até o **ânus**. O lúmen do tubo é contínuo com o meio externo, o que significa que seu conteúdo encontra-se tecnicamente fora do corpo. Esse fato é relevante para entender algumas das propriedades do tubo gastrintestinal. Por exemplo, o intestino grosso é colonizado por bilhões de bactérias, cuja maior parte não é prejudicial, mas sim benéfica nessa localização. Entretanto, se essas mesmas bactérias entrarem no meio interno, como pode ocorrer, por exemplo, se houver perfuração de uma parte do intestino grosso, elas podem causar infecção grave (para um estudo de caso detalhado dessas circunstâncias, ver Capítulo 19).

Os alimentos, em sua maior parte, entram no tubo gastrintestinal na forma de grandes partículas contendo macromoléculas, como proteínas e polissacarídios, incapazes de atravessar o epitélio intestinal. Por conseguinte, antes que o alimento ingerido possa ser absorvido, precisa ser dissolvido e decomposto em pequenas moléculas. (Os nutrientes pequenos, como vitaminas e

minerais, não precisam ser degradados e são capazes de atravessar o epitélio intacto.) Esse processo de dissolução e degradação é denominado **digestão** e é realizado pela ação do ácido clorídrico no estômago, da bile proveniente do fígado e de uma variedade de enzimas digestivas liberadas pelas glândulas exócrinas do sistema. Cada uma dessas substâncias é liberada no lúmen do tubo GI por meio do processo de **secreção**. Além disso, algumas enzimas digestivas estão localizadas nas membranas apicais do epitélio intestinal. As moléculas produzidas pela digestão, juntamente com a água e pequenos nutrientes que não necessitam de digestão, movem-se, então, do lúmen do tubo gastrintestinal, através de uma camada de células epiteliais, e entram no sangue ou na linfa. Esse processo é denominado **absorção**.

Enquanto a digestão, a secreção e a absorção estão ocorrendo, o músculo liso na parede do tubo gastrintestinal sofre contrações, que desempenham duas funções: misturam o conteúdo luminal com as várias secreções e movimentam o conteúdo através do tubo gastrintestinal, da boca até o ânus. Essas contrações são designadas como **motilidade** do tubo gastrintestinal. Em alguns casos, os movimentos musculares ocorrem de modo semelhante a uma onda em determinada direção ao longo de uma parte do tubo, processo denominado **peristalse**. As funções do sistema digestório podem ser descritas em termos desses quatro processos principais – digestão, secreção, absorção e motilidade (**Figura 15.2**) – e dos mecanismos que os controlam.

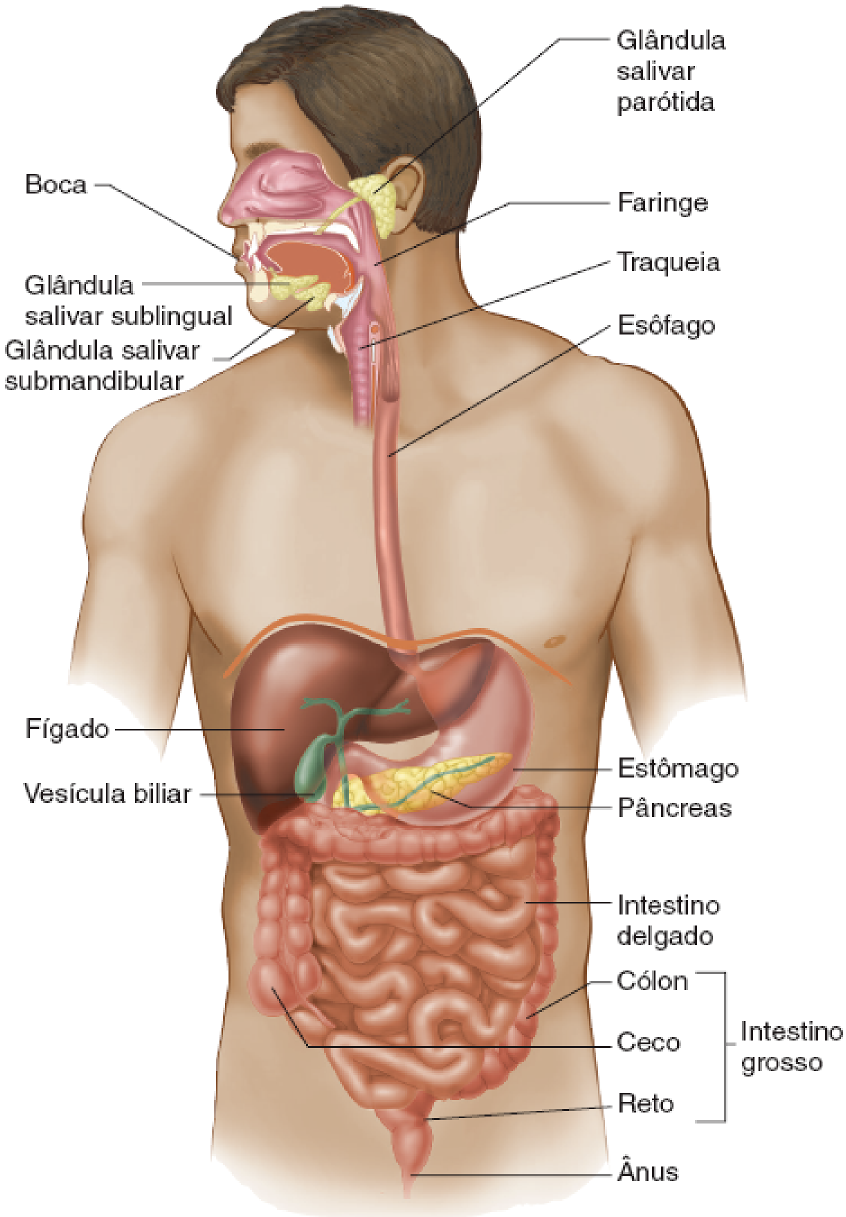


Figura 15.1 Anatomia do sistema digestório. O fígado está localizado sobre a vesícula biliar e parte do estômago, enquanto o estômago situa-se sobre parte do pâncreas. Ver Quadro 15.1 para as funções dos órgãos do sistema digestório. A posição da traqueia é mostrada para orientação, porém não constitui parte do sistema digestório.

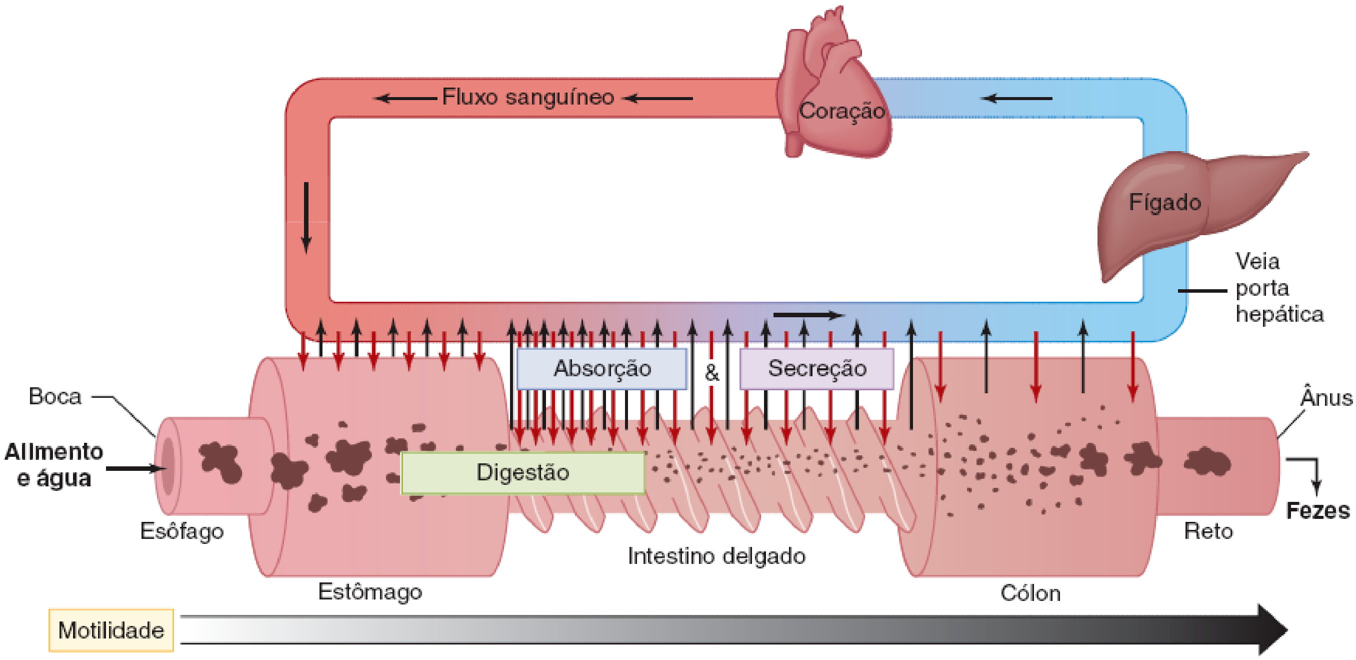


Figura 15.2 O tubo gastrintestinal realiza quatro processos principais: digestão, secreção, absorção e motilidade. As setas que apontam para fora (pretas) indicam a absorção dos produtos da digestão, água, minerais e vitaminas para a corrente sanguínea. As setas que apontam para dentro (vermelhas) representam a secreção de íons, enzimas e sais biliares no tubo GI. O comprimento e a densidade das setas indicam a importância relativa de cada segmento do tubo gastrintestinal; o intestino delgado é o local onde ocorre a maior parte da digestão, da absorção e da secreção. As fezes representam a quinta função do tubo GI, que é a eliminação. A configuração ondulada do intestino delgado representa as contrações musculares (motilidade) em todo o tubo.

Dentro de limites bastante amplos, o sistema digestório absorverá o tanto de uma determinada substância que foi ingerida, com algumas exceções importantes (que serão descritas adiante). Por conseguinte, o sistema digestório não regula a quantidade total de nutrientes absorvidos nem as suas concentrações no meio interno. A concentração plasmática e a distribuição dos nutrientes absorvidos em todo corpo são controladas principalmente por hormônios provenientes de diversas glândulas endócrinas e pelos rins.

Pequenas quantidades de determinados produtos metabólicos finais são excretadas pelo tubo gastrintestinal, principalmente por meio da bile. Isso representa uma função relativamente menor do tubo GI em indivíduos sadios – a **eliminação**. Na verdade, os pulmões e os rins são habitualmente responsáveis pela eliminação da maior parte dos produtos de degradação do corpo, como o CO_2. O material conhecido como **fezes** deixa o sistema por meio do ânus no final do tubo gastrintestinal. As fezes consistem quase totalmente em bactérias e material ingerido que não foi digerido nem absorvido e que, portanto, nunca foi de fato absorvido no meio interno.

15.2 Estrutura da parede do tubo gastrintestinal

A partir da parte média do esôfago até o ânus, a parede do tubo GI apresenta a estrutura geral ilustrada na **Figura 15.3**. A maior parte da superfície apical (luminal) é altamente contorcida, uma característica que aumenta acentuadamente a área de superfície disponível para a absorção. A partir do estômago, essa superfície passa a ser coberta por uma única camada de células epiteliais ligadas entre si ao longo das bordas de suas superfícies apicais por zônulas de oclusão (junções firmes). As invaginações do epitélio dentro do tecido subjacente formam glândulas exócrinas, que secretam ácido, enzimas, água, íons e muco no lúmen. Outras células do epitélio secretam hormônios no sangue, que são importantes na regulação de vários aspectos da digestão e do apetite.

Logo abaixo do epitélio encontram-se a **lâmina própria**, que é uma camada de tecido conjuntivo frouxo através da qual passam pequenos vasos sanguíneos, fibras nervosas e vasos linfáticos. (Algumas dessas estruturas não aparecem na Figura 15.3, porém são mostradas na Figura 15.4.) A lâmina própria é separada dos tecidos subjacentes pela **muscular da mucosa**, a qual consiste em uma fina camada de músculo liso que pode estar envolvida no movimento de estruturas intestinais, denominadas vilosidades, descritas adiante. A combinação dessas três camadas – o epitélio, a lâmina própria e a muscular da mucosa – é denominada **mucosa** (ver Figura 15.3).

Abaixo da mucosa encontra-se a **submucosa**, uma segunda camada de tecido conjuntivo. Essa camada também contém uma rede de neurônios, o **plexo submucoso**, bem como vasos sanguíneos e linfáticos, cujos ramos penetram tanto na mucosa acima quanto nas camadas subjacentes de músculo liso, denominadas **muscular externa**. As contrações desses músculos fornecem as forças que movem e misturam o conteúdo gastrintestinal. Com exceção do estômago, que possui três camadas, a muscular externa em outras partes é constituída de duas camadas: (1) uma camada interna relativamente espessa de músculo circular, cujas fibras são orientadas em um padrão circular ao redor do tubo, de modo que a contração provoca estreitamento do lúmen; e (2)

uma camada externa mais fina de músculo longitudinal, cuja contração encurta o tubo. Entre essas duas camadas de músculo, há uma segunda rede de neurônios, conhecida como **plexo mioentérico**. Existem neurônios que se projetam do plexo submucoso para a única camada de células na superfície apical, bem como para o plexo mioentérico, o qual é inervado por nervos das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo e possui neurônios que se projetam para o plexo submucoso. Essa complexa rede neural local é descrita de modo detalhado adiante neste capítulo.

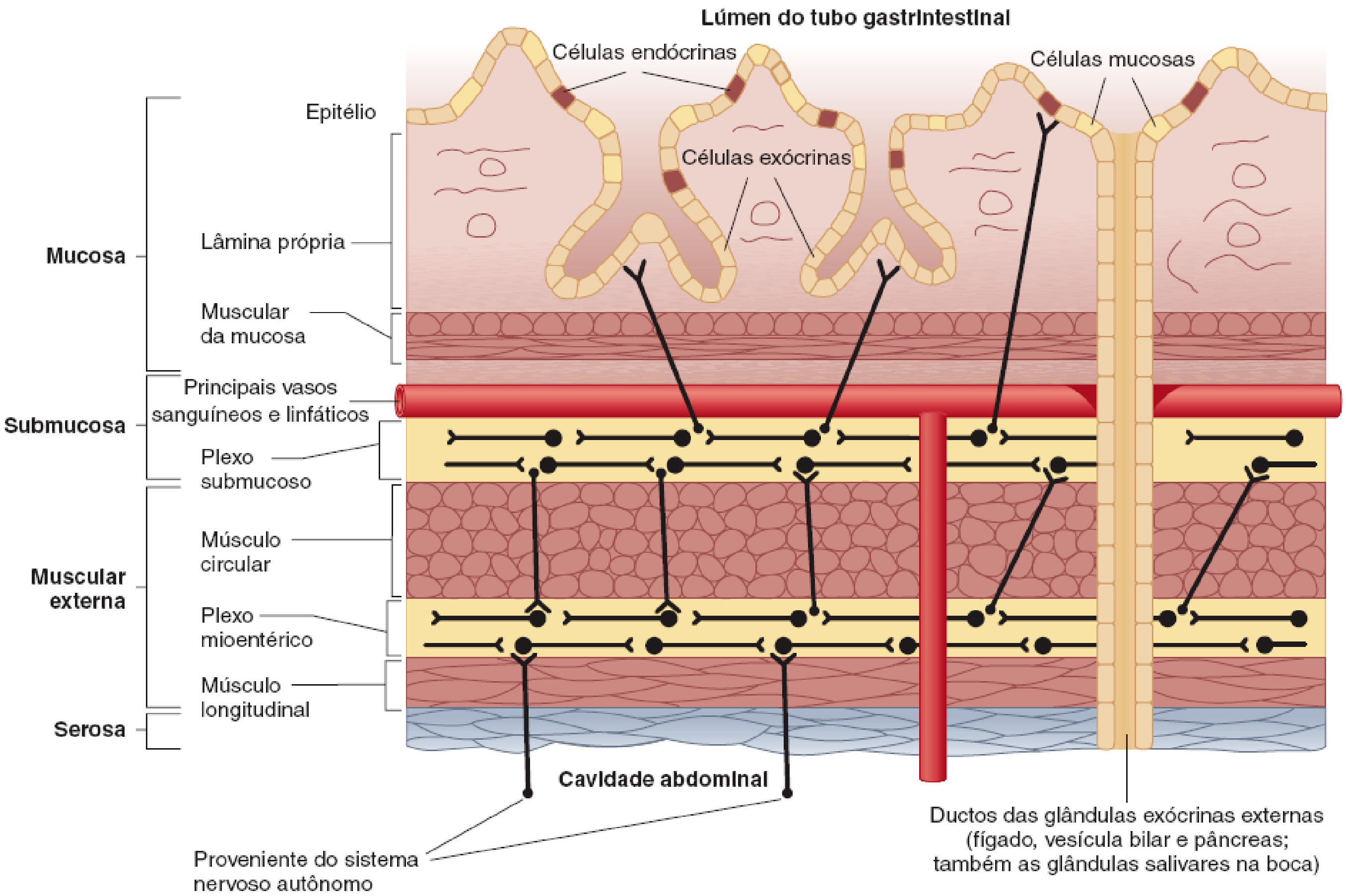


Figura 15.3 Estrutura do canal alimentar em corte longitudinal. Não são mostrados os vasos sanguíneos e linfáticos menores nem as terminações neurais sobre os músculos.

Por fim, circundando a superfície externa do tubo, existe uma fina camada de tecido conjuntivo, denominada **serosa**. Lâminas finas de tecido conjuntivo conectam a serosa com a parede abdominal e sustentam o tubo GI na cavidade abdominal.

A estrutura tanto macroscópica quanto microscópica da parede do intestino delgado é particularmente elaborada e mostrada na **Figura 15.4**. As **pregas circulares** (mucosa e submucosa) são cobertas por projeções digitiformes, denominadas **vilosidades** (ver Figura 15.4). A superfície de cada vilosidade é coberta por uma camada de células epiteliais, cujas membranas de superfície formam pequenas projeções, denominadas **microvilosidades** (também conhecidas coletivamente como **borda em escova**) (**Figura 15.5**). Intercaladas entre essas células epiteliais absortivas com microvilosidades, encontram-se as **células caliciformes**, que secretam muco para lubrificar e proteger a superfície interna da parede do intestino delgado. A combinação de pregas, vilosidades e microvilosidades circulares aumenta a área de superfície do intestino delgado em cerca de 600 vezes em comparação com um tubo de superfície plana de mesmos comprimento e diâmetro. A área de superfície total do intestino delgado humano é de cerca de 250 a 300 m^2, ou seja, aproximadamente a área de uma quadra de tênis. Trata-se de um exemplo notável do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função; nesse caso, o acentuado aumento da área de superfície do intestino delgado aumenta ao máximo sua capacidade absortiva. Assim como as dobras do córtex cerebral proporcionam um número muito maior de neurônios no crânio (ver Capítulo 6) e a grande área de superfície dos alvéolos aumenta a troca gasosa nos pulmões (ver Capítulo 13), a grande área de superfície produzida pela morfologia do intestino delgado possibilita a absorção altamente eficiente dos nutrientes.

As superfícies epiteliais no tubo GI são continuamente substituídas por novas células epiteliais. Por exemplo, no intestino delgado, surgem novas células por divisão celular daquelas que se encontram na base das vilosidades. Essas células se diferenciam à medida que migram para o ápice da vilosidade, substituindo as células mais antigas que morrem e são descartadas no lúmen intestinal. Essas células mortas liberam suas enzimas intracelulares dentro do lúmen, e elas então contribuem para o processo digestivo. Cerca de 17 bilhões de células epiteliais são substituídas diariamente, e todo o epitélio do intestino delgado é substituído a cada 5 dias, aproximadamente. É graças a essa rápida renovação celular que o revestimento do trato intestinal é tão suscetível à lesão por tratamentos que inibem a divisão celular, como os agentes antineoplásicos e a radioterapia. Além disso, na

base das vilosidades, encontram-se **células enteroendócrinas** que secretam hormônios, os quais, como veremos adiante, controlam uma ampla variedade de funções gastrintestinais, incluindo motilidade e secreções do pâncreas exócrino.

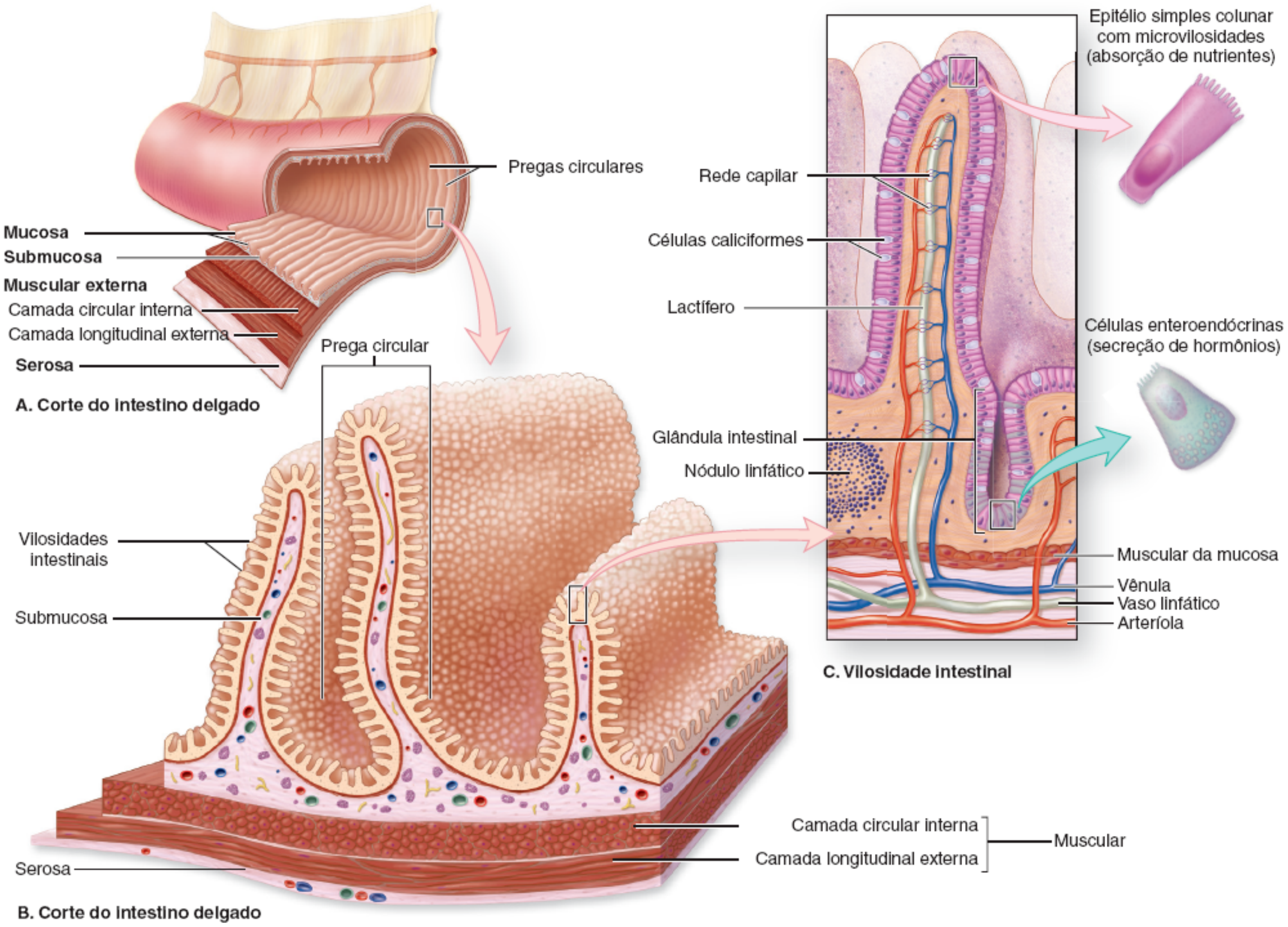


Figura 15.4 Estrutura microscópica da parede do intestino delgado, demonstrando aumento da área de superfície. **A.** As pregas circulares formadas a partir da mucosa e da submucosa aumentam a área de superfície. **B.** A área de superfície é ainda mais aumentada pelas vilosidades formadas a partir da mucosa. **C.** Estrutura de uma vilosidade – as microvilosidades epiteliais aumentam ainda mais a área de superfície.

O centro de cada vilosidade intestinal é ocupado por um único vaso linfático em fundo cego – o **lactífero** – e por uma rede de capilares (ver Figura 15.4). Como veremos adiante, a maior parte da gordura absorvida no intestino delgado entra nos vasos lactíferos. O material absorvido pelos vasos lactíferos alcança a circulação geral, por fim saindo do sistema linfático para entrar em grandes veias por meio de uma estrutura denominada ducto torácico.

Outros nutrientes absorvidos entram nos capilares sanguíneos. A drenagem venosa do intestino delgado – bem como do intestino grosso, pâncreas e partes do estômago – não deságua diretamente na veia cava, porém passa em primeiro lugar para o fígado pela **veia porta hepática**. (Ver Capítulo 11 para uma descrição da estrutura do sistema circulatório porta.) A partir daí, flui através de uma segunda rede de capilares antes de deixar o fígado para retornar ao coração. Em virtude dessa circulação porta, o material absorvido nos capilares intestinais, diferentemente dos vasos lactíferos, pode ser processado pelo fígado antes de entrar na circulação geral. Isso é importante, visto que o fígado contém enzimas capazes de metabolizar (desintoxicar) compostos prejudiciais que podem ter sido ingeridos, impedindo, assim, a sua entrada na circulação. A relação entre o sistema linfático, o sistema circulatório e a superfície absortiva do tubo GI mostrada nas Figuras 15.3 e 15.4 ressalta o princípio geral de fisiologia segundo o qual existe uma coordenação entre a função de diferentes sistemas orgânicos. É importante entender a distribuição do fluxo sanguíneo para o tubo GI e a drenagem linfática dele para apreciar a sua enorme capacidade absortiva e secretora.

O tubo GI também desempenha uma variedade de funções imunes, permitindo que ele produza anticorpos e possa combater microrganismos infecciosos que não são destruídos pela acidez do estômago. Por exemplo, o intestino delgado possui regiões de tecido imune, denominadas **nódulos linfáticos**, que contêm células imunes (ver Figura 15.4); essas células secretam fatores que alteram a motilidade intestinal e destroem microrganismos.

15.3 Funções gerais dos órgãos gastrintestinais e acessórios

Utilizando o **Quadro 15.1** como guia, essa seção fornece uma breve visão geral das funções GI que serão descritas de modo detalhado mais adiante neste capítulo. A digestão começa com a mastigação na boca, onde grandes pedaços de alimento são

fragmentados em partículas menores, que podem ser deglutidas. A **saliva**, secretada por três pares de **glândulas salivares** exócrinas localizadas na cabeça (ver Figura 15.1), drena na boca por meio de uma série de ductos curtos. A saliva contém muco e HCO_3^-, e umedece e lubrifica as partículas de alimento, facilitando, assim, a deglutição. Além disso, contém a enzima **amilase**, que digere parcialmente os polissacarídios (carboidratos complexos). Uma terceira função da saliva consiste em dissolver parte das moléculas de alimento. Somente no estado dissolvido essas moléculas podem reagir com quimiorreceptores na boca, produzindo a sensação do paladar (ver Capítulo 7). Por fim, a saliva possui propriedades antipatogênicas. O **Quadro 15.2** fornece um resumo das principais funções da saliva.

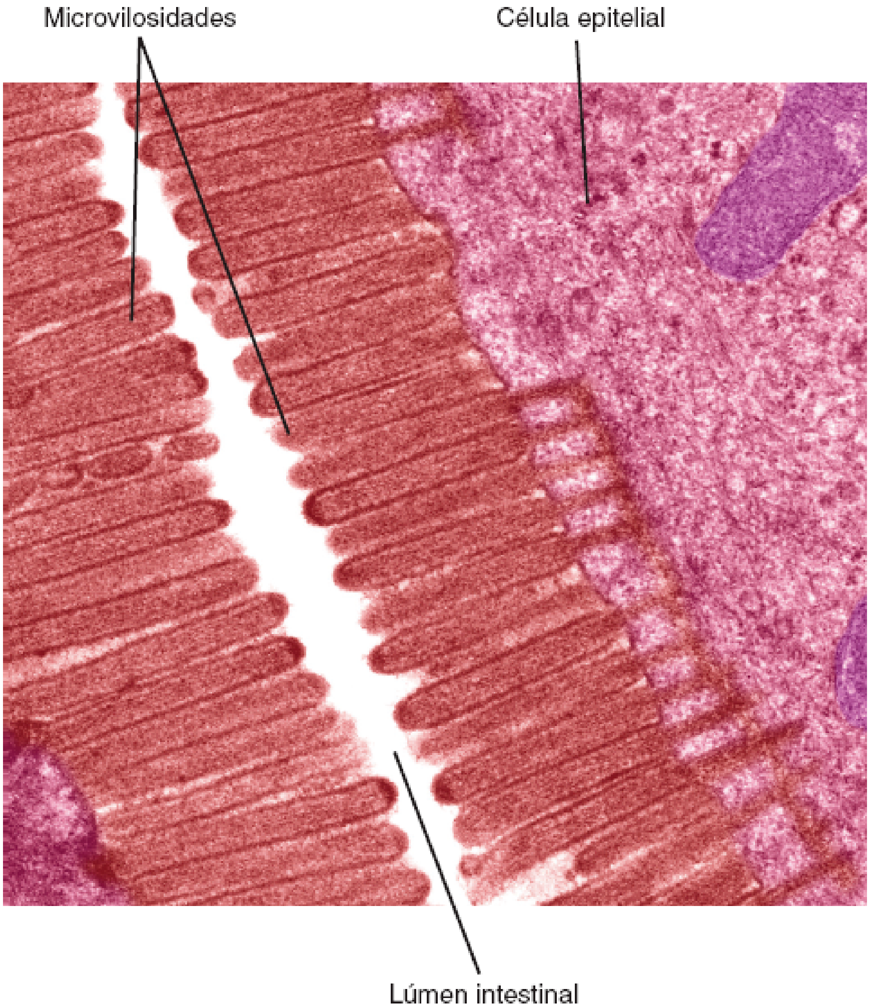


Figura 15.5 Corte longitudinal mostrando as microvilosidades na superfície das células epiteliais intestinais voltadas para o lúmen do intestino delgado. As microvilosidades formam a chamada borda em escova. Aumento de aproximadamente 16.000×.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Você se lembra de ter aprendido sobre a existência de uma borda em escova em outra estrutura corporal? (*Dica:* lembre-se das unidades funcionais dos rins e faça uma revisão do Capítulo 14.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os segmentos seguintes do tubo gastrintestinal, a **faringe** e o **esôfago**, não contribuem para a digestão, porém fornecem a via pela qual os materiais ingeridos alcançam o estômago. Os músculos nas paredes desses segmentos controlam a deglutição.

O **estômago** é um órgão semelhante a um saco, localizado entre o esôfago e o intestino delgado. Suas funções consistem em armazenar, dissolver e digerir parcialmente as macromoléculas nos alimentos e em regular a taxa com que seu conteúdo é esvaziado no intestino delgado. O ambiente ácido no lúmen gástrico (adjetivo para "estômago") altera a ionização das moléculas polares, levando à desnaturação das proteínas (ver Capítulo 2). Isso expõe um número maior de locais para a degradação das proteínas pelas enzimas digestivas e rompe a rede extracelular de proteínas do tecido conjuntivo que formam o arcabouço estrutural dos tecidos nos alimentos. Os polissacarídios e as gorduras constituem os principais componentes dos alimentos, os quais não são dissolvidos em grau significativo pelo ácido. O pH baixo também mata a maioria das bactérias que entram juntamente com o alimento. Esse processo não é totalmente efetivo, e algumas bactérias sobrevivem e colonizam o restante do tubo GI, onde se multiplicam, particularmente no intestino grosso.

As ações digestivas do estômago reduzem as partículas alimentares a uma solução conhecida como **quimo**, que contém fragmentos moleculares de proteínas e polissacarídios, gotículas de gordura, sal, água e várias outras moléculas pequenas ingeridas no alimento. Praticamente nenhuma dessas moléculas, com exceção da água, pode atravessar o epitélio da parede gástrica, de modo que ocorre pouca absorção de nutrientes no estômago.

A maior parte da absorção e da digestão ocorre na seção seguinte do tubo gastrintestinal, o **intestino delgado**, um tubo de cerca de 2,4 cm de diâmetro e 3 m de comprimento que se estende do estômago até o **intestino grosso**. (O intestino delgado é quase duas vezes mais longo quando removido do abdome, em virtude da perda do tônus de sua parede muscular.) As enzimas hidrolíticas no intestino delgado degradam as moléculas de carboidratos, gorduras, proteínas e ácidos nucleicos intactos ou parcialmente digeridos em monossacarídios, ácidos graxos, aminoácidos e nucleotídios. Algumas dessas enzimas encontram-se sobre as membranas apicais das células do revestimento intestinal, enquanto outras são secretadas pelo pâncreas e entram no lúmen intestinal. Os produtos da digestão são absorvidos através das células epiteliais e entram no sangue e/ou na linfa. As vitaminas, os minerais e a água, que não necessitam de digestão enzimática, também são absorvidos no intestino delgado.

O intestino delgado é dividido em três segmentos: um segmento inicial curto, o **duodeno**, seguido do **jejuno** e, por fim, do segmento mais longo, o **íleo**. Normalmente, a maior parte do quimo proveniente do estômago é totalmente digerida e absorvida na primeira quarta parte do intestino delgado, no duodeno e em parte do jejuno. Por conseguinte, o intestino delgado possui uma reserva muito grande para a absorção da maioria dos nutrientes; a retirada de partes do intestino delgado como tratamento para doença não resulta necessariamente em deficiências nutricionais, dependendo da parte do intestino retirada. Além disso, o tecido remanescente frequentemente pode aumentar suas capacidades digestivas e absortivas para compensar, em parte, a retirada da parte doente.

Dois órgãos importantes – o pâncreas e o fígado – secretam substâncias que fluem por meio de ductos até o duodeno. O **pâncreas**, uma glândula alongada localizada atrás do estômago, desempenha funções tanto endócrinas (ver Capítulo 16) quanto exócrinas, porém apenas suas funções exócrinas estão diretamente envolvidas na função gastrintestinal e são descritas neste capítulo. A parte exócrina do pâncreas secreta enzimas digestivas e um líquido rico em HCO_3^-. A elevada acidez do quimo proveniente do estômago inativaria as enzimas pancreáticas do intestino delgado se o ácido não fosse neutralizado pelo HCO_3^- existente no líquido pancreático.

Quadro 15.1 Funções dos órgãos do sistema digestório.

Órgão	Secreções exócrinas	Funções relacionadas com a digestão e a absorção
Boca e faringe		A mastigação começa; início do reflexo da deglutição
Glândulas salivares	Íons e água	Umedecem e dissolvem o alimento; ajudam a neutralizar o ácido ingerido
	Muco	Lubrificação
	Amilase	Enzimas para a digestão de polissacarídios (função relativamente menor)
	Anticorpos e outros fatores imunes	Ajudam a impedir cáries dentárias e problemas de gengiva
Esôfago		Move o alimento até o estômago por meio de ondas peristálticas
	Muco	Lubrificação
Estômago		Armazena, mistura, dissolve e continua a digestão do alimento; regula o esvaziamento do alimento dissolvido no intestino delgado
	HCl	Solubilização de algumas partículas alimentares; mata micróbios; ativação do pepsinogênio em pepsina
	Pepsina	Começa o processo da digestão de proteínas no estômago
	Muco	Lubrifica e protege a superfície epitelial
Pâncreas		Secreção de enzimas e de bicarbonato; desempenha também funções endócrinas não digestivas
	Enzimas	Digerem carboidratos, gorduras, proteínas e ácidos nucleicos
	Bicarbonato	Neutraliza o HCl que entra no intestino delgado a partir do estômago
Fígado		Secreção de bile
	Sais biliares	Solubilizam as gorduras insolúveis em água
	Bicarbonato	Neutraliza o HCl que entra no intestino delgado a partir do estômago
	Produtos de degradação orgânicos e oligoelementos	Eliminação nas fezes
Vesícula biliar		Armazena e concentra a bile entre as refeições

Intestino delgado		Digestão e absorção da maioria das substâncias; mistura e propulsão do conteúdo
	EnzimasÍons e água	Digestão de macromoléculas
	Muco	Manutenção da fluidez do conteúdo luminal
		Lubrificação e proteção
Intestino grosso		Armazenamento e concentração da matéria não digerida; absorção de íons e água;
	Muco	mistura e propulsão do conteúdo; defecação
		Lubrificação

Quadro 15.2	Algumas funções da saliva.
Umedece e lubrifica o alimento (facilita a deglutição)	
Inicia uma pequena quantidade de digestão dos polissacarídios pela amilase (descrita posteriormente de modo mais detalhado)	
Dissolve uma pequena quantidade de alimento (o que facilita o paladar)	
Mata bactérias e outros patógenos (ajuda manter a saúde das gengivas e dos dentes)	
Secreta HCO_3^- (neutraliza os alimentos ácidos ingeridos e, portanto, protege o esmalte dos dentes e o revestimento do esôfago)	

O **fígado**, um grande órgão localizado na parte superior direita do abdome, desempenha uma variedade de funções, descritas em vários capítulos. Neste capítulo, trataremos principalmente das funções exócrinas do fígado, diretamente relacionadas com a secreção de **bile**.

A bile contém HCO_3^-, colesterol, fosfolipídios, pigmentos biliares, diversos produtos de degradação orgânicos e um grupo de substâncias coletivamente denominadas **sais biliares**. O HCO_3^-, à semelhança do proveniente do pâncreas, ajuda a neutralizar o ácido do estômago, enquanto os sais biliares, como veremos adiante, solubilizam a gordura dietética. Essas gorduras seriam, de outro modo, insolúveis em água, e sua solubilização aumenta as taxas com que são digeridas e absorvidas.

A bile é secretada pelo fígado em pequenos ductos que se reúnem para formar o ducto hepático comum. Entre as refeições, a bile secretada é a armazenada na **vesícula biliar**, uma pequena bolsa localizada sob o fígado, que surge a partir do ducto hepático comum. A vesícula biliar concentra as moléculas orgânicas na bile por meio da absorção de alguns íons e água. Durante uma refeição, os músculos lisos na parede da vesícula biliar são estimulados a sofrer contração, fazendo com que uma solução concentrada de bile seja liberada no duodeno por meio do **ducto colédoco** (**Figura 15.6**), uma extensão do ducto hepático comum.

No intestino delgado, os monossacarídios e os aminoácidos são absorvidos por processos específicos mediados por transportadores nas membranas plasmáticas das células epiteliais intestinais, enquanto os ácidos graxos entram nessas células principalmente por difusão. Os íons minerais são, em sua maioria, absorvidos ativamente por transportadores, enquanto a água sofre difusão passiva ao longo de gradientes osmóticos.

A motilidade do intestino delgado, produzida pelos músculos lisos em suas paredes, (1) mistura o conteúdo luminal com as várias secreções, (2) coloca o conteúdo em contato com a superfície epitelial, onde ocorre a absorção, e (3) faz com que o material luminal progrida lentamente em direção ao intestino grosso, segmento seguinte do canal alimentar. Como as substâncias são, em sua maior parte, absorvidas no intestino delgado, apenas pequenas quantidades de água, íons e materiais não digeridos passam para o intestino grosso, o qual armazena temporariamente o material não digerido (parte do qual é metabolizada por bactérias) e o concentra por meio da absorção de íons e água. As contrações do **reto**, o segmento final do intestino grosso, e o relaxamento dos músculos esfíncteres associados expelem as fezes em um processo denominado **defecação**.

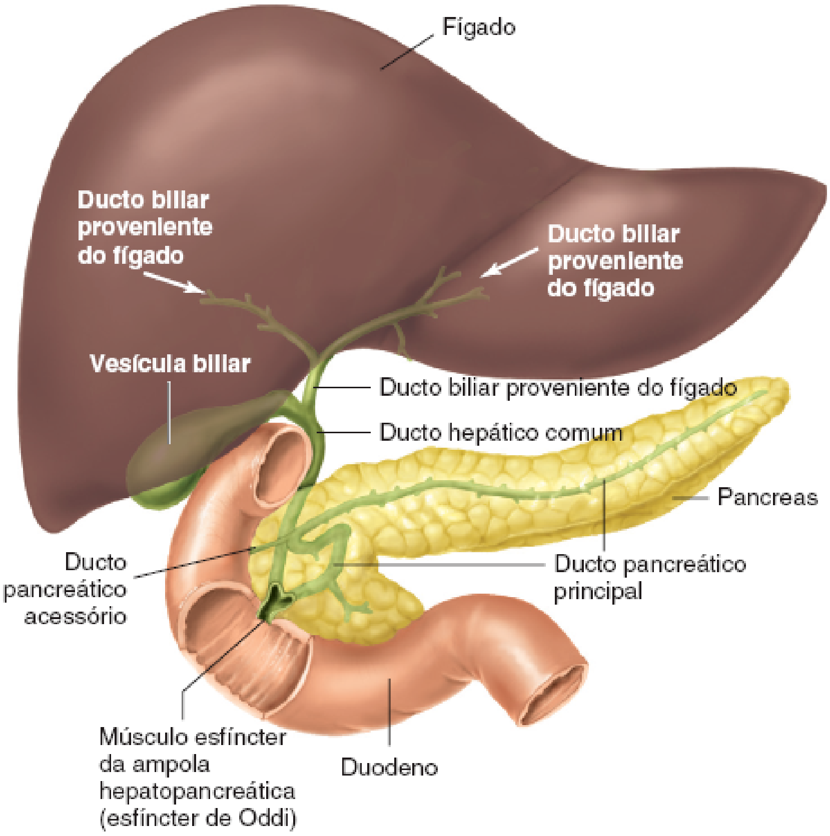


Figura 15.6 Os ductos biliares do fígado convergem para formar o ducto hepático comum, a partir do qual surge o ducto que leva à vesícula biliar. Depois desse ramo, o ducto hepático comum torna-se o ducto colédoco. Ele e o ducto pancreático principal convergem e esvaziam seu conteúdo no duodeno, no músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi). Alguns indivíduos possuem um ducto pancreático acessório.

O adulto norte-americano médio consome cerca de 500 a 800 g de alimento e 1.200 mℓ de água/dia, porém isso representa apenas uma fração do material que entra no lúmen do tubo gastrintestinal. Uma quantidade adicional de 7.000 mℓ de líquido das glândulas salivares, das glândulas gástricas, do pâncreas, do fígado e das glândulas intestinais é secretada diariamente no tubo gastrintestinal (**Figura 15.7**). Dos aproximadamente 8 ℓ de líquidos que entram no tubo, até 99% são absorvidos; apenas cerca de 100 a 200 mℓ são normalmente perdidos nas fezes. Essa pequena quantidade de perda de líquido representa apenas 4% dos líquidos totais perdidos diariamente pelo corpo. A maior parte da perda de líquido ocorre pelos rins e pelo sistema respiratório. Quase todos os íons nos líquidos secretados no tubo GI também são reabsorvidos no sangue. Além disso, as enzimas digestivas secretadas também são elas próprias digeridas, e os aminoácidos resultantes são absorvidos no sangue.

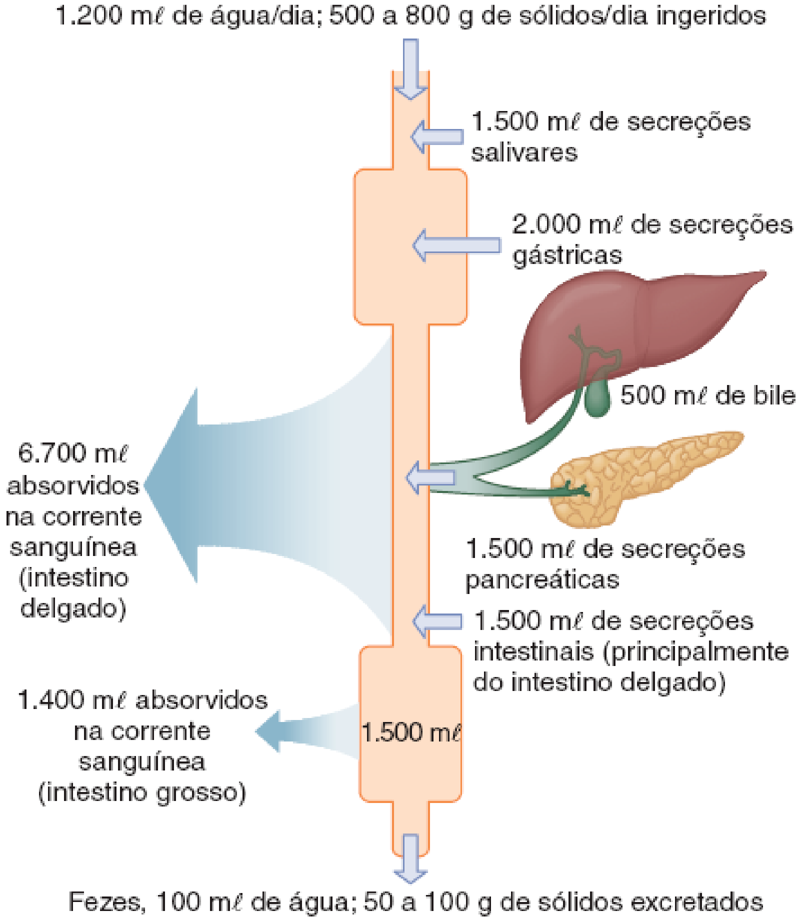


Figura 15.7 Quantidades médias de sólidos e líquidos ingeridos, secretados, absorvidos e excretados diariamente do tubo gastrintestinal.

Por fim, um componente crítico no controle das funções gastrintestinais é o papel do sistema nervoso central. O SNC recebe informações do tubo GI (impulso aferente) e exerce uma influência vital sobre a função GI (impulso eferente).

Isso completa o nosso panorama sucinto de algumas das funções gerais dos órgãos do sistema digestório. Tendo em vista que suas principais tarefas são a digestão e a absorção, começaremos nossa descrição detalhada com os mecanismos envolvidos nesses processos. A seção seguinte deste capítulo descreverá, órgão por órgão, a regulação das secreções e a motilidade que produzem as condições ideais para a digestão e absorção.

15.4 Digestão e absorção

Esta seção descreverá como os nutrientes ingeridos são degradados (digeridos) e captados (absorvidos) no tubo GI. Durante a leitura desta seção, observe como o processo de absorção ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos (nesse caso, do lúmen do tubo GI para o sangue e a linfa) e através das membranas celulares (das células que revestem o tubo GI). Descrevemos aqui os principais mecanismos envolvidos na digestão e na absorção dos carboidratos, das proteínas e das gorduras; os ácidos nucleicos são processados de modo semelhante, porém não são discutidos.

Carboidratos

O consumo diário médio de carboidratos é de cerca de 250 a 300 g em uma dieta norte-americana típica. Isso representa cerca da metade do aporte diário médio de calorias. Cerca de dois terços desses carboidratos consistem no polissacarídio vegetal, o amido, enquanto a maior parte do restante é constituída por dissacarídios, sacarose (açúcar comum) e lactose (açúcar do leite) (**Quadro 15.3**). Apenas pequenas quantidades de monossacarídios estão normalmente presentes na dieta. A celulose e alguns outros polissacarídios complexos encontrados em materiais vegetais – designados como **fibras dietéticas** (ou simplesmente fibras) – não são degradados pelas enzimas no intestino delgado e passam para o intestino grosso, onde são parcialmente metabolizados pelas bactérias.

A digestão do amido pela amilase salivar começa na boca, porém representa apenas uma pequena fração da digestão total do amido. A sua digestão continua de modo muito breve na parte superior do estômago, antes de a amilase ser inativada pelo ácido gástrico. A maior parte (cerca de 95% ou mais) da digestão do amido é concluída no intestino delgado pela amilase pancreática (**Figura 15.8**).

Os produtos da amilase, tanto salivar quanto pancreática, são o dissacarídio maltose e uma mistura de cadeias ramificadas curtas de moléculas de glicose. Esses produtos, juntamente com a sacarose e a lactose ingeridas, são degradados em

monossacarídios – glicose, galactose e frutose – por enzimas localizadas nas membranas apicais das células epiteliais do intestino delgado (borda em escova). Esses monossacarídios são então transportados através do epitélio intestinal para o sangue. A frutose entra nas células epiteliais por difusão facilitada por meio de um transportador de glicose (GLUT), enquanto a glicose e a galactose sofrem transporte ativo secundário acoplado ao Na^+ por meio do cotransportador de sódio-glicose (SGLT). Em seguida, esses monossacarídios deixam as células epiteliais e entram no líquido intersticial por difusão facilitada através de várias proteínas GLUT nas membranas basolaterais das células epiteliais. A partir dessas células, os monossacarídios difundem-se para a corrente sanguínea através dos poros capilares. Os carboidratos ingeridos são, em sua maior parte, digeridos e absorvidos nos primeiros 20% do intestino delgado.

Quadro 15.3 Carboidratos nos alimentos.

Classe	Exemplos	Constituídos de:
Polissacarídios	Amido	Glicose
	Celulose	Glicose
	Glicogênio	Glicose
Dissacarídios	Sacarose	Glicose-frutose
	Lactose	Glicose-galactose
	Maltose	Glicose-glicose
Monossacarídios	Glicose	
	Frutose	
	Galactose	

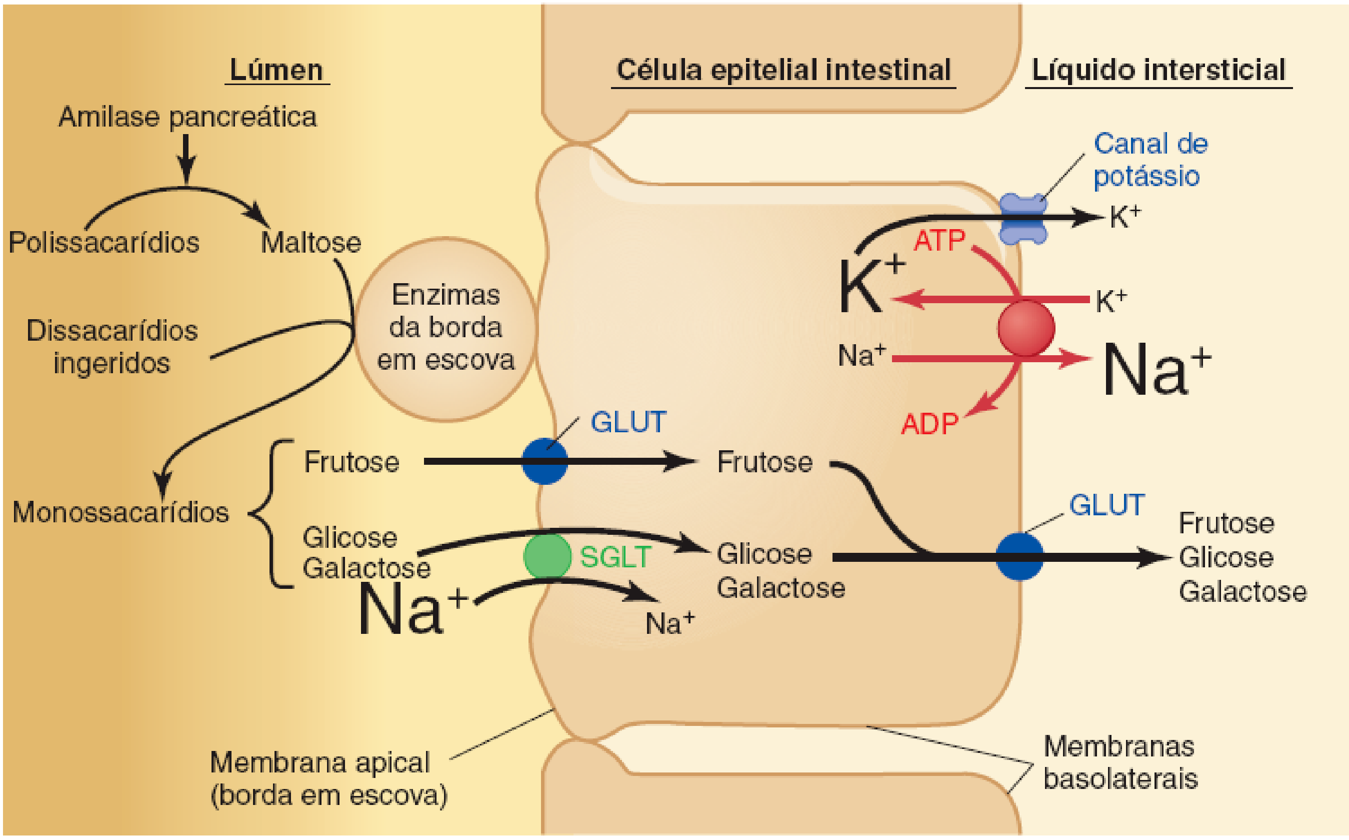


Figura 15.8 Digestão dos carboidratos e absorção de açúcar no intestino delgado. Os amidos (polissacarídios) e os pequenos açúcares (dissacarídios) ingeridos são metabolizados a açúcares simples (monossacarídios) por enzimas do pâncreas, presentes na membrana apical (borda em escova). A frutose é absorvida na célula por difusão facilitada por meio de um transportador de glicose (GLUT). A glicose e a galactose são absorvidas na célula por meio de cotransporte com Na^+ através de cotransportadores de sódio-glicose (SGLT). Em seguida, os açúcares são absorvidos através da membrana basolateral dentro do líquido intersticial por difusão facilitada (GLUT; para simplificar, mostrados como um único tipo) e difundem-se na corrente sanguínea. A energia necessária para a absorção é fornecida principalmente pelas bombas de Na^+/K^+ ATPase existentes na membrana basolateral. A forma ondulada da membrana apical representa a borda em escova mostrada na Figura 15.5.

Proteínas

Um adulto saudável necessita de uma quantidade mínima de cerca de 40 a 50 g de proteína por dia para fornecer os aminoácidos essenciais e repor o nitrogênio contido nos aminoácidos que são metabolizados a ureia. Uma dieta norte-americana típica contém cerca de 60 a 90 g de proteína por dia. Isso representa cerca de um sexto do aporte calórico diário médio. Além disso, uma grande quantidade de proteína, na forma de enzimas e muco, é secretada no tubo GI ou entra nele por meio de desintegração e morte das células epiteliais. Independentemente da fonte, a maior parte da proteína no lúmen sofre degradação em dipeptídios, tripeptídios e aminoácidos, que são absorvidos pelo intestino delgado.

As proteínas são em primeiro lugar degradadas parcialmente em fragmentos peptídicos no estômago pela enzima **pepsina**, produzida a partir de um precursor inativo, o **pepsinogênio**. A degradação posterior é realizada no intestino delgado pelas enzimas **tripsina** e **quimiotripsina**, as principais proteases secretadas pelo pâncreas. Esses fragmentos peptídicos podem ser absorvidos, se forem pequenos o suficiente, ou são ainda digeridos a aminoácidos livres por **carboxipeptidases** (proteases adicionais secretadas pelo pâncreas) e **aminopeptidases**, localizadas nas membranas apicais das células epiteliais do intestino delgado (**Figura 15.9**). Essas últimas duas enzimas clivam os aminoácidos das extremidades carboxila e amino dos fragmentos peptídicos, respectivamente. Pelo menos 20 peptidases diferentes estão localizadas na membrana apical das células epiteliais, com várias especificidades pelas ligações peptídicas que elas atacam.

Os produtos da digestão das proteínas são absorvidos, em sua maior parte, na forma de cadeias curtas de dois ou três aminoácidos por transporte ativo secundário acoplado ao gradiente de H^+ (ver Figura 15.9). A absorção de pequenos peptídios contrasta com a absorção dos carboidratos, em que não há absorção de moléculas maiores do que os monossacarídios. Em contrapartida, os aminoácidos livres entram nas células epiteliais por transporte ativo secundário acoplado ao Na^+. Existem muitos transportadores diferentes de aminoácidos, que são específicos para os diferentes aminoácidos, porém apenas um transportador é mostrado na Figura 15.9, para maior simplicidade. Dentro do citosol das células epiteliais, os dipeptídios e os tripeptídios são hidrolisados a aminoácidos, os quais, juntamente com os aminoácidos livres que entraram nas células, deixam então a célula e passam para o líquido intersticial por meio de transportadores de difusão facilitada nas membranas basolaterais. À semelhança dos carboidratos, a digestão e a absorção de proteínas são, em grande parte, completadas na parte superior do intestino delgado.

Quantidades muito pequenas de proteínas intactas são capazes de atravessar o epitélio intestinal e ter acesso ao líquido intersticial. Esse processo ocorre por uma combinação de endocitose e exocitose. A capacidade absortiva de proteínas intactas é muito maior nos lactentes do que nos adultos, e os anticorpos (proteínas envolvidas no sistema de defesa imunológico do corpo) secretados no leite materno podem ser absorvidos em sua forma intacta pelo lactente, fornecendo alguma imunidade até que o sistema imune do lactente amadureça.

Gorduras

O consumo diário médio de lipídios é de 70 a 100 g em uma dieta norte-americana típica; a maior parte encontra-se na forma de gordura (triglicerídios). Isso representa cerca de um terço do aporte calórico diário médio.

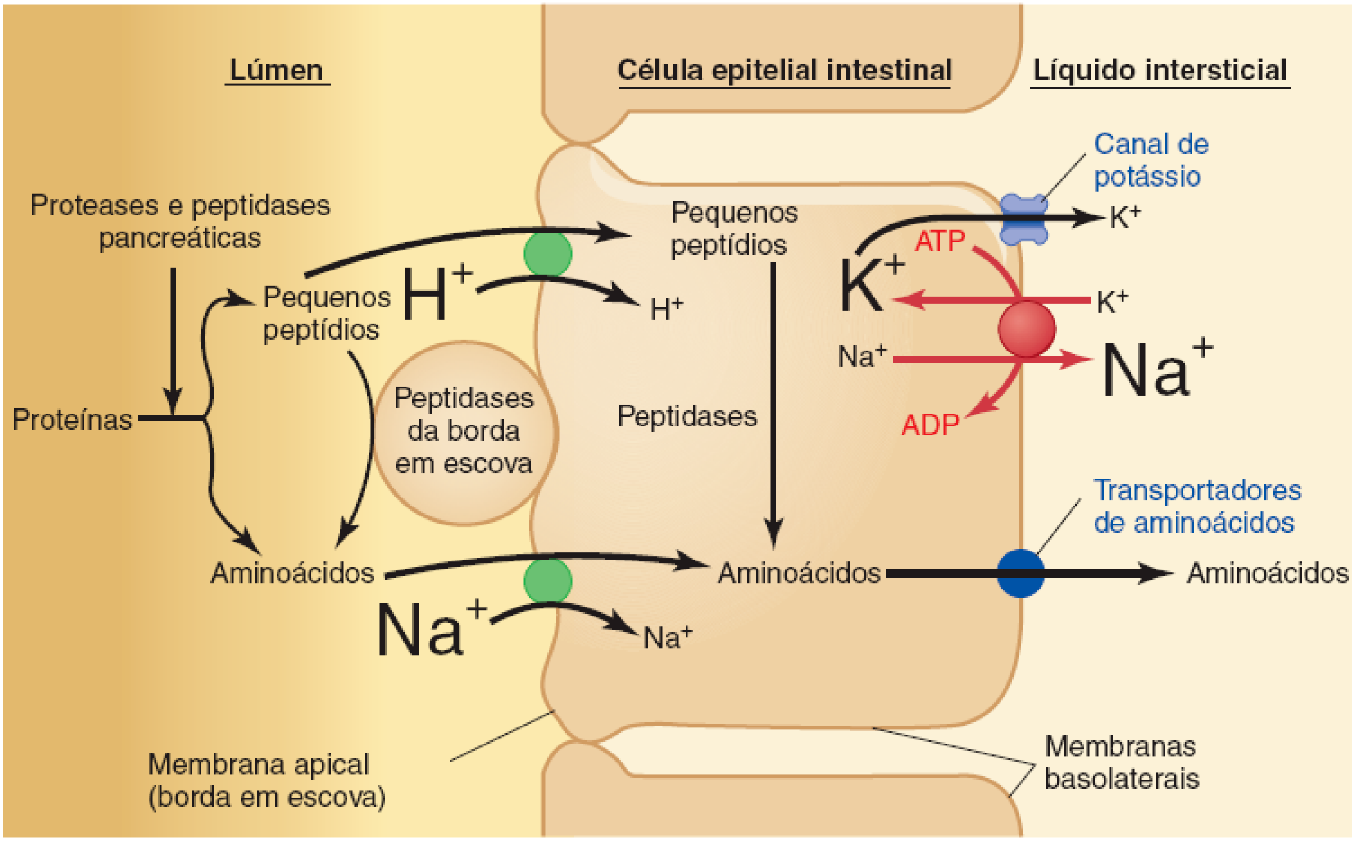


Figura 15.9 Digestão das proteínas e absorção de peptídios e aminoácidos no intestino delgado. As proteínas e os peptídios são digeridos no lúmen do intestino em pequenos peptídios e aminoácidos. Os pequenos peptídios podem ser absorvidos por cotransporte com H^+ no citosol, onde são catabolizados a aminoácidos por peptidases. Os pequenos peptídios no lúmen também são catabolizados a aminoácidos por peptidases localizadas na membrana apical (borda em escova). Os aminoácidos são absorvidos no citosol por cotransporte com Na^+. Em seguida, os aminoácidos atravessam a membrana basolateral por difusão facilitada por meio de numerosos transportadores específicos diferentes de aminoácidos (apenas um deles é mostrado na figura, para maior clareza). Em seguida, os aminoácidos difundem-se na corrente sanguínea a partir do líquido intersticial através dos poros capilares. A energia para a ocorrência desses processos é fornecida principalmente pelas bombas de Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral. Lembre-se também de que a digestão das proteínas começa no ambiente ácido do estômago. A forma ondulada da membrana apical representa a borda em escova mostrada na Figura 15.5.

Digestão. A digestão dos triglicerídios ocorre, em grau limitado, na boca e no estômago e, predominantemente, no intestino delgado. A principal enzima digestiva nesse processo é a **lipase pancreática**, que catalisa a clivagem das pontes que ligam os ácidos graxos aos primeiro e terceiro átomos de carbono do glicerol, produzindo dois ácidos graxos livres e um monoglicerídio como produtos:

$$\text{Triglicerídio} \xrightarrow{\text{Lipase pancreática}} \text{Monoglicerídio} + 2 \text{ ácidos graxos}$$

Emulsificação. Os lipídios nos alimentos ingeridos são insolúveis em água e agregam-se em grandes gotículas de lipídios na parte superior do estômago. Esse material assemelha-se a uma mistura de óleo e vinagre após agitação. Como a lipase pancreática é uma enzima hidrossolúvel, sua ação digestiva no intestino delgado só pode ocorrer na *superfície* de uma gotícula de lipídio. Por conseguinte, se a maior parte da gordura ingerida permanecesse em grandes gotículas de lipídios, a taxa de digestão dos triglicerídios seria muito lenta, graças à pequena relação entre área de superfície e volume dessas grandes gotículas de gordura. Entretanto, a taxa de digestão é substancialmente aumentada pela divisão das grandes gotículas de lipídio em numerosas gotículas muito pequenas, cada uma com cerca de 1 μm de diâmetro, aumentando, assim, sua área de superfície e acessibilidade à ação da lipase. Esse processo é conhecido como **emulsificação**, e a suspensão resultante de pequenas gotículas de lipídios é denominada emulsão.

A emulsificação da gordura exige (1) a ruptura mecânica das grandes gotículas de lipídios em gotículas menores e (2) um agente emulsificante, que atua para impedir a reagregação das gotículas menores em grandes gotículas. A ruptura mecânica é proporcionada pela motilidade do tubo GI, que ocorre na parte inferior do estômago e no intestino delgado, triturando e misturando o conteúdo luminal. Os fosfolipídios nos alimentos, juntamente com os fosfolipídios e sais biliares secretados na bile, fornecem os agentes emulsificantes. Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas (ver Capítulo 2), que consistem em duas cadeias apolares de ácidos graxos fixadas ao glicerol, com um grupo fosfato contendo uma carga, localizado no terceiro carbono do glicerol. Os sais biliares são formados a partir do colesterol no fígado e também são anfipáticos (**Figura 15.10**). As partes apolares dos fosfolipídios e dos sais biliares associam-se com o interior apolar das gotículas de lipídios, deixando as partes polares expostas na superfície da água. Nesse local, repelem outras gotículas de lipídios que são, de modo semelhante, revestidos com esses agentes emulsificantes, impedindo, desse modo, sua reagregação em gotículas maiores de gordura (**Figura 15.11**).

Entretanto, o revestimento das gotículas de lipídios com esses agentes emulsificantes compromete o acesso da lipase pancreática hidrossolúvel a seu substrato lipídico. Para superar esse problema, o pâncreas secreta uma proteína conhecida como **colipase**, que é anfipática e se aloja na superfície da gotícula de lipídio. A colipase liga-se à enzima lipase, mantendo-a na superfície da gotícula de lipídio.

Absorção. Embora a emulsificação acelere a digestão, a absorção dos produtos da reação da lipase insolúveis em água ainda seria muito lenta se não houvesse uma segunda ação dos sais biliares, ou seja, a formação de **micelas**, cuja estrutura assemelha-se àquela das gotículas de emulsão, porém muito menor – 4 a 7 nm de diâmetro. As micelas consistem em sais biliares, ácidos graxos, monoglicerídios e fosfolipídios, todos agrupados com as extremidades polares de cada molécula orientadas para a superfície da micela, enquanto as partes apolares formam o núcleo da micela (**Figura 15.12**). No núcleo da micela, são também encontradas pequenas quantidades de vitaminas lipossolúveis e colesterol.

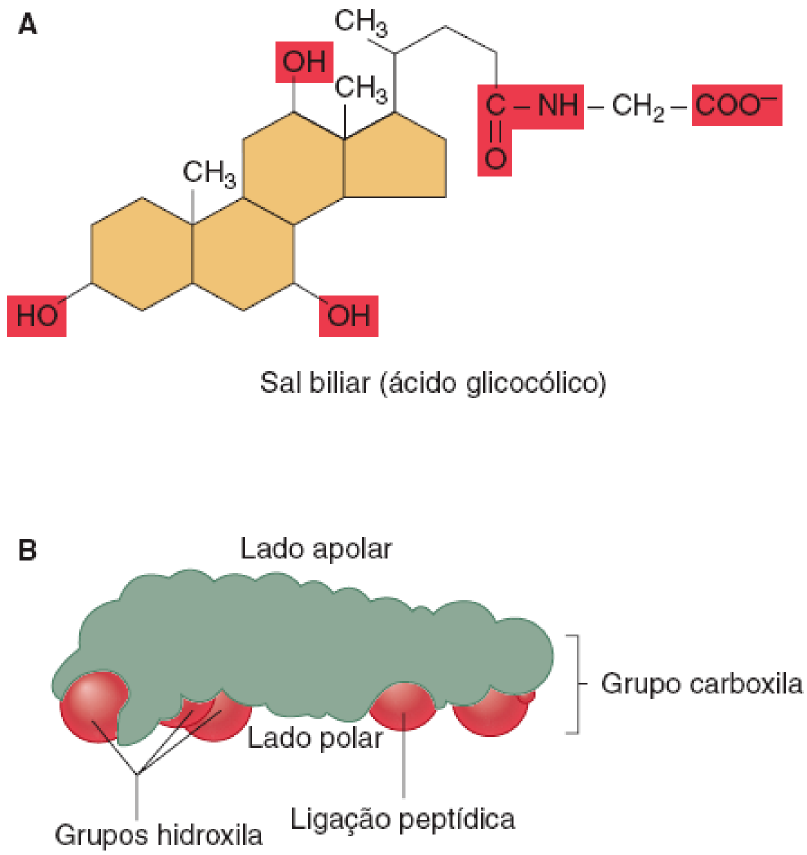


Figura 15.10 Estrutura dos sais biliares. **A.** Fórmula química do ácido glicocólico, um dos vários sais biliares secretados pelo fígado (grupos polares em cor). Observe a semelhança com a estrutura dos esteroides (ver Figura 11.4). **B.** Estrutura tridimensional de um sal biliar, mostrando suas superfícies polar e apolar.

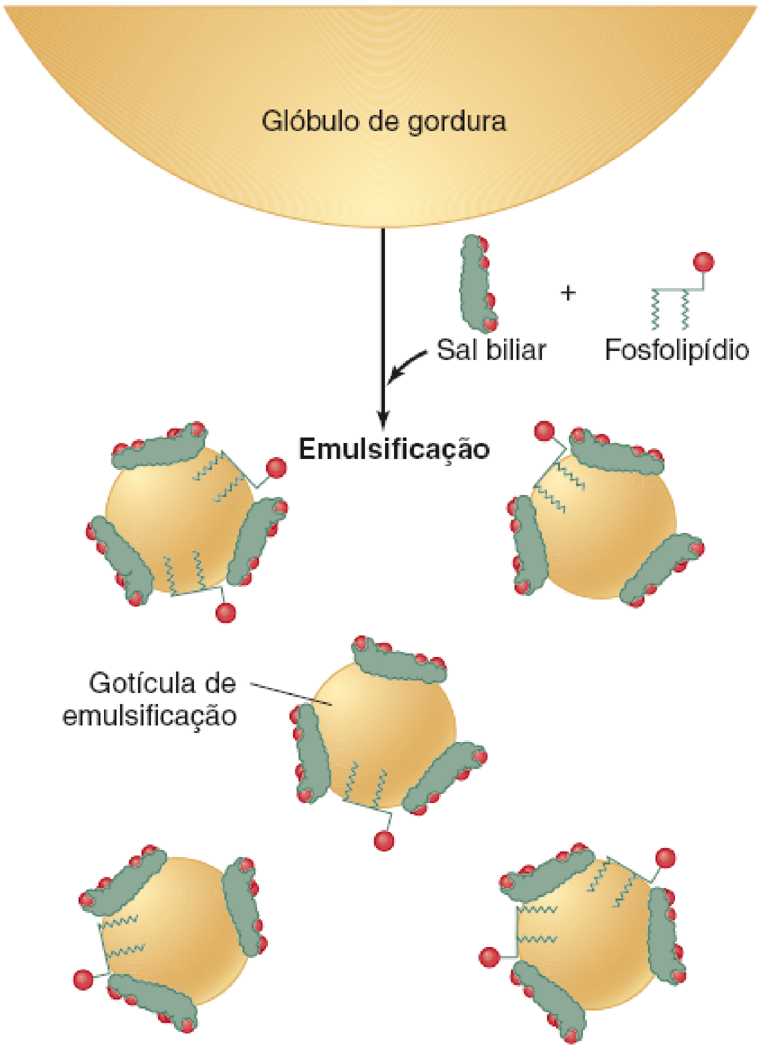


Figura 15.11 Emulsificação da gordura por sais biliares e fosfolipídios. Observe que os lados apolares (em verde) dos sais biliares e fosfolipídios estão orientados para a gordura, enquanto os lados polares (em vermelho) desses compostos estão orientados para fora.

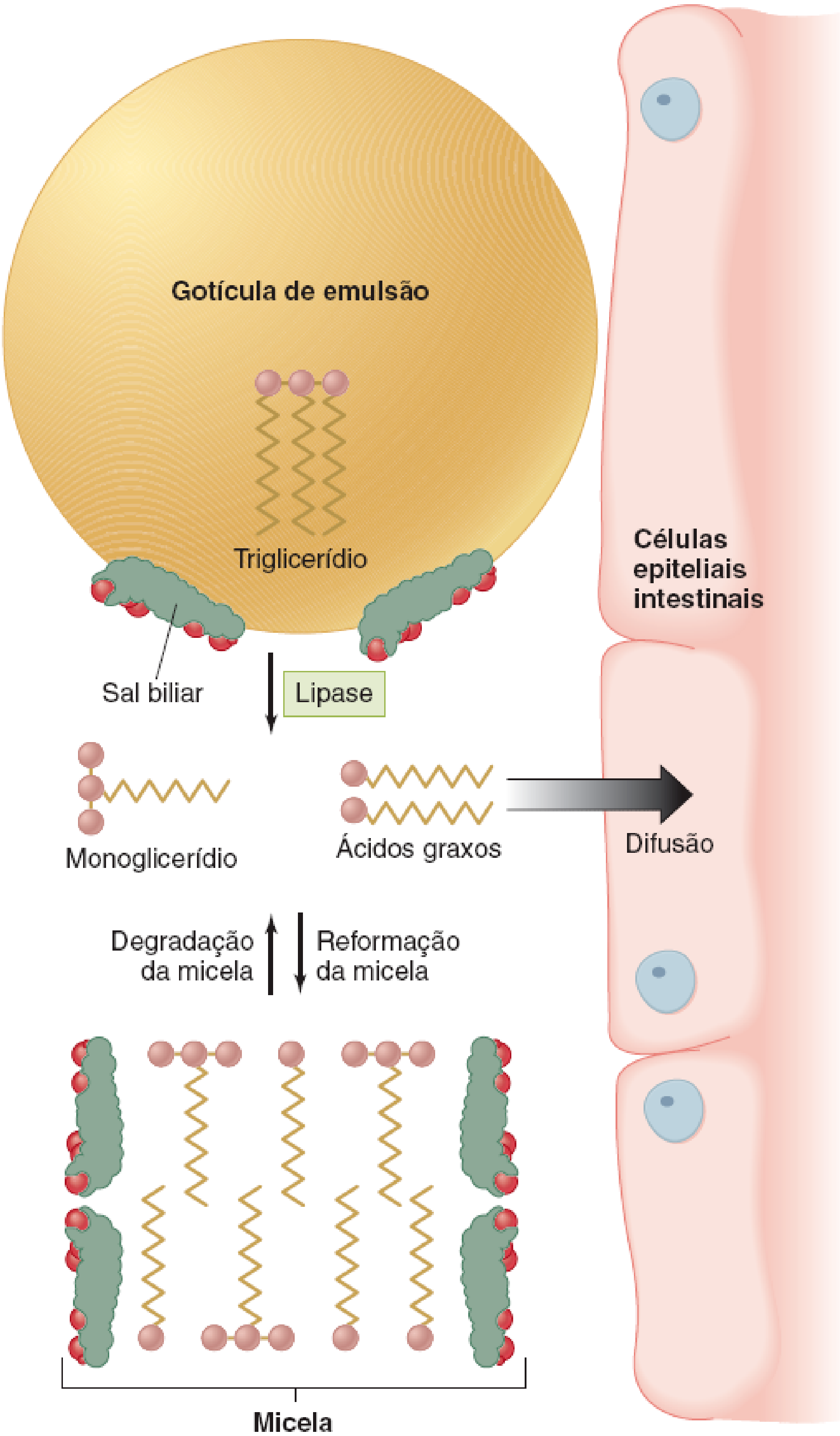


Figura 15.12 Os produtos da digestão das gorduras pela lipase são mantidos em solução no estado micelar, combinados com sais biliares e fosfolipídios. Para simplificar, os fosfolipídios e a colipase (ver texto) não são mostrados, e o tamanho da micela foi acentuadamente exagerado. Observe que as micelas e os ácidos graxos livres estão em equilíbrio, de modo que, à medida que os ácidos graxos são absorvidos, uma quantidade adicional pode ser liberada das micelas.

Como as micelas aumentam a absorção? Embora os ácidos graxos e os triglicerídios tenham uma solubilidade extremamente baixa na água, existem algumas moléculas em solução que estão livres para se difundir através da parte lipídica das membranas plasmáticas apicais das células epiteliais que revestem o intestino delgado. As micelas, que contêm os produtos da digestão das gorduras, estão em equilíbrio com a pequena concentração de produtos da digestão das gorduras que estão livres em solução. Por conseguinte, as micelas estão sendo continuamente degradadas e reformadas. À medida que as concentrações luminais de lipídios livres diminuem, em virtude de sua difusão para as células epiteliais, ocorre liberação de mais lipídios na fase livre a partir das

micelas, à medida que começam a sofrer degradação (ver Figura 15.12). Enquanto isso, o processo da digestão, que ainda está em curso, fornece quantidades adicionais de pequenos lipídios que repõem as micelas. Por conseguinte, as micelas fornecem um meio de manter a maior parte dos produtos da digestão das gorduras insolúveis em pequenos agregados solúveis, enquanto ao mesmo tempo repõem a pequena quantidade de produtos em solução que estão livres para se difundir para dentro do epitélio intestinal. Observe que não é a micela que é absorvida, mas, em vez disso, cada molécula individual de lipídio liberada da micela. Podemos considerar as micelas uma "estação de controle" para pequenos lipídios não solúveis, liberando seus conteúdos lentamente para impedir que os lipídios saiam da solução e possibilitando, ao mesmo tempo, o prosseguimento inalterado da digestão.

Embora os ácidos graxos e os monoglicerídios entrem nas células epiteliais a partir do lúmen intestinal, os triglicerídios são liberados no outro lado da célula, dentro do líquido intersticial. Em outras palavras, durante a sua passagem pelas células epiteliais, os ácidos graxos e os monoglicerídios são ressintetizados em triglicerídios. Isso ocorre no retículo endoplasmático liso, onde se localizam as enzimas para síntese de triglicerídios. Esse processo diminui a concentração de ácidos graxos livres e de monoglicerídios no citosol e, portanto, mantém um gradiente de difusão para essas moléculas dentro da célula a partir do lúmen intestinal. A gordura ressintetizada agrega-se em pequenas gotículas revestidas por proteínas anfipáticas, que desempenham uma função emulsificante, semelhante àquela dos sais biliares.

A saída dessas gotículas de gordura da célula segue a mesma via de uma proteína secretada. As vesículas contendo a gotícula desprendem-se do retículo endoplasmático, são processadas através do aparelho de Golgi e, por fim, fundem-se com a membrana plasmática, liberando a gotícula de gordura no líquido intersticial. Essas gotículas de gordura extracelulares de 1 mícron de diâmetro são conhecidas como **quilomícrons** e contêm não apenas triglicerídios, mas também outros lipídios (incluindo fosfolipídios, colesterol e vitaminas lipossolúveis) que foram absorvidos pelo mesmo processo que levou ao movimento de ácidos graxos e monoglicerídios para dentro das células epiteliais do intestino delgado.

Os quilomícrons liberados das células epiteliais penetram nos vasos lactíferos – vasos linfáticos encontrados nas vilosidades intestinais –, não nos capilares sanguíneos. Os quilomícrons não podem entrar nos capilares sanguíneos, visto que a membrana basal (uma camada de glicoproteína extracelular) na superfície externa do capilar proporciona uma barreira contra a difusão de grandes quilomícrons. Em contrapartida, os vasos lactíferos possuem grandes poros entre suas células endoteliais, que possibilitam a passagem dos quilomícrons para a linfa. A linfa do intestino delgado, assim como em qualquer outra parte do corpo, deságua finalmente em veias. No Capítulo 16, descreveremos como os lipídios nos quilomícrons do sangue circulante tornam-se disponíveis para as células do corpo.

A **Figura 15.13** fornece um resumo da via seguida pelos triglicerídios em seu trajeto do lúmen intestinal para o sistema linfático.

Vitaminas

As vitaminas lipossolúveis – A, D, E e K – seguem o mesmo trajeto da absorção de gorduras descrito na seção anterior. Por serem solubilizadas em micelas, qualquer interferência na secreção de bile ou na ação dos sais biliares no intestino diminui a absorção das vitaminas lipossolúveis, uma condição patológica denominada ***má absorção***. As síndromes de má absorção podem levar à deficiência de vitaminas lipossolúveis. Por exemplo, o ***espru não tropical***, também conhecido como ***doença celíaca*** ou ***enteropatia sensível ao glúten***, se deve a uma perda da área de superfície da borda em escova intestinal mediada por processos autoimunes, em virtude de uma sensibilidade às proteínas do trigo, coletivamente conhecidas como **glúten**. A perda da área de superfície pode levar a uma diminuição na absorção de muitos nutrientes, o que, por sua vez, pode resultar em uma variedade de consequências para a saúde. Por exemplo, isso frequentemente está associado à má absorção de vitamina D, que acaba resultando em diminuição da absorção de íons cálcio do tubo GI (e, consequentemente, em ruptura da homeostasia do Ca^{2+}; ver Capítulo 11, Seção 11.21).

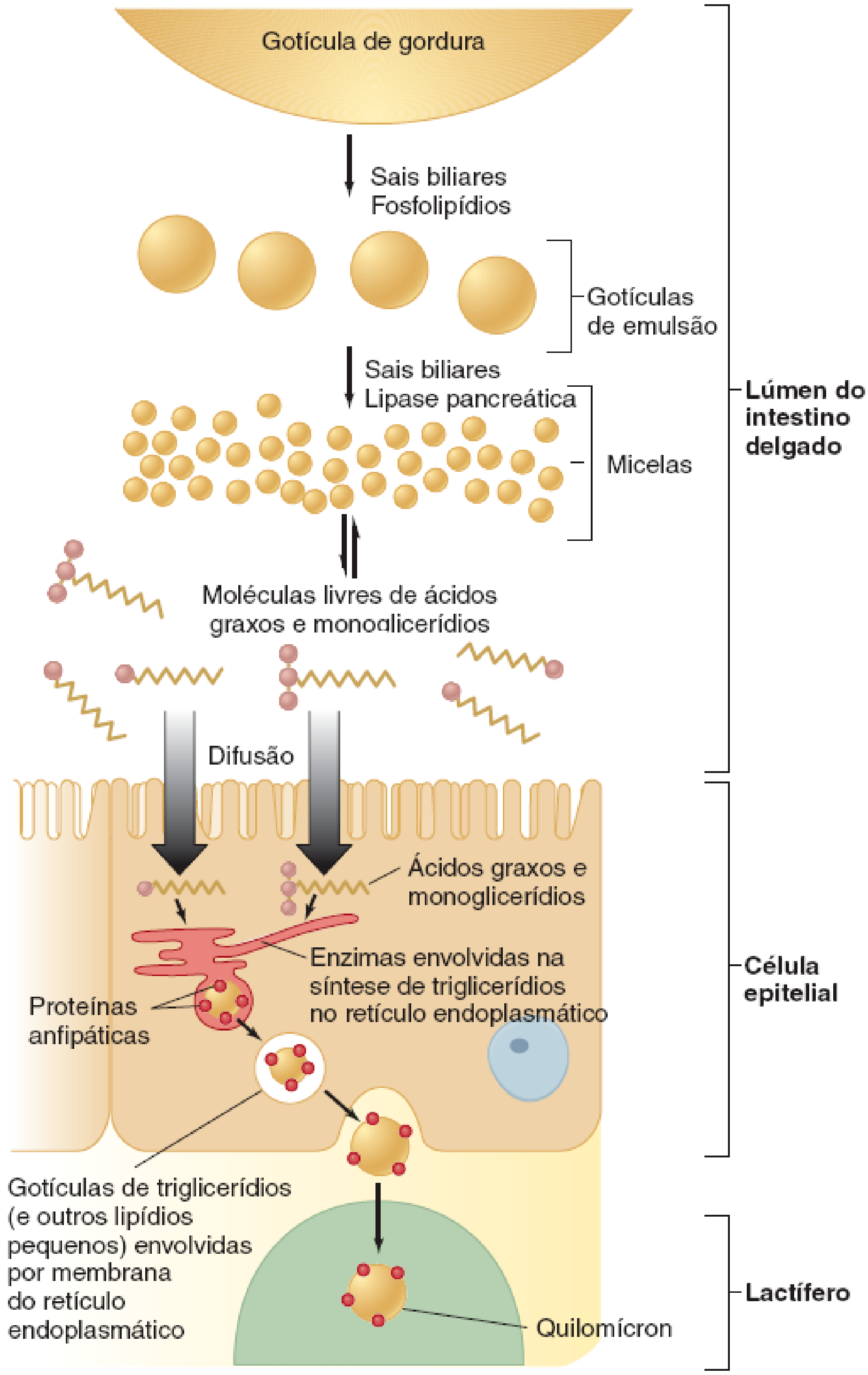


Figura 15.13 Resumo da absorção de gordura através das células epiteliais do intestino delgado.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como a digestão e a absorção das gorduras ilustram o princípio geral de fisiologia segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre compartimentos e através das membranas celulares? Que tipos de compartimentos e membranas estão envolvidos, e de que maneira os processos são controlados?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Com uma exceção, as vitaminas hidrossolúveis são absorvidas por difusão ou transporte mediado. A exceção, a vitamina B_{12} (cianocobalamina), é uma molécula muito grande com carga elétrica. Para ser absorvida, a vitamina B_{12} precisa ligar-se inicialmente a uma proteína conhecida como **fator intrínseco**, secretado pelas células secretoras de ácido do estômago. O fator intrínseco com a vitamina B_{12} fixada liga-se, em seguida, a locais específicos nas células epiteliais da parte inferior do íleo, onde a vitamina B_{12} é absorvida por endocitose. Conforme descrito no Capítulo 12, Seção 12.1, a vitamina B_{12} é necessária para a formação dos eritrócitos, e a ocorrência de deficiência dessa vitamina resulta em ***anemia perniciosa***. Essa forma de anemia pode ocorrer quando o estômago foi retirado (p. ex., para o tratamento de úlceras ou de câncer gástrico) ou não consegue secretar o fator intrínseco (frequentemente graças à destruição autoimune das células produtoras de ácido). Como a absorção da B_{12} ocorre

na parte inferior do íleo, a retirada ou disfunção desse segmento em virtude da presença de doença também pode resultar em anemia perniciosa. Embora a vitamina B_{12} oral possa ser absorvida por indivíduos sadios, ela não é muito efetiva em pacientes com anemia perniciosa, graças à ausência de fator intrínseco. Por conseguinte, o tratamento da anemia perniciosa exige habitualmente injeções de vitamina B_{12}.

Água e minerais

A água é a substância mais abundante no quimo. Cerca de 8.000 mℓ de água ingerida e secretada entram diariamente no intestino delgado, porém apenas 1.500 mℓ passam para o intestino grosso, visto que 80% do líquido são absorvidos no intestino delgado. Pequenas quantidades de água são absorvidas no estômago, porém ele possui uma área de superfície muito menor disponível para a difusão e carece dos mecanismos de absorção de solutos que criam os gradientes osmóticos necessários para a absorção efetiva de água. As membranas epiteliais do intestino delgado são muito permeáveis à água, e ocorre difusão efetiva de água através do epitélio, sempre que for estabelecida uma diferença de concentração de água pela absorção ativa de solutos. Os mecanismos que acoplam a absorção de solutos e de água pelas células epiteliais foram descritos no Capítulo 4 (ver Figura 4.25).

O Na^+ representa grande parte do soluto transportado ativamente, visto que ele constitui um soluto muito abundante no quimo. A absorção de Na^+ é um processo de transporte ativo primário – que utiliza as bombas de Na^+/K^+ ATPase, conforme descrito no Capítulo 4 – e assemelha-se àquela do Na^+ tubular renal e da reabsorção de água (Capítulo 14, Seção 14.7). O Cl^- e o HCO_3^- são absorvidos com o Na^+ e contribuem para outra grande fração do soluto absorvido.

Outros minerais presentes em concentrações menores, como os íons potássio, magnésio, fosfato e cálcio, também são absorvidos, assim como oligoelementos, incluindo ferro, zinco e iodo. A descrição dos processos de transporte associados a cada um deles está além do escopo deste livro, e aqui consideraremos de maneira sucinta apenas a absorção de um deles – o ferro. A absorção dos íons cálcio e a sua regulação foram descritas no Capítulo 11, Seção 11.20.

Ferro. O ferro é necessário para a saúde normal, visto que é o componente de ligação do O_2 da hemoglobina, além de ser também um componente fundamental de muitas enzimas. Apenas cerca de 10% do ferro ingerido são absorvidos diariamente no sangue. Os íons ferro são transportados ativamente para dentro das células epiteliais intestinais, onde a maior parte é incorporada à **ferritina**, o complexo de proteína–ferro que atua como armazenamento intracelular do ferro (ver Capítulo 12, Seção 12.1). O ferro absorvido que não se liga à ferritina é liberado no lado sanguíneo, onde circula por todo o corpo ligado à proteína plasmática, a transferrina. A maior parte do ferro ligado à ferritina nas células epiteliais é liberada de volta ao lúmen intestinal quando as células nas extremidades das vilosidades sofrem desintegração, sendo o ferro então excretado nas fezes.

A absorção de ferro depende do conteúdo corporal de ferro. Quando as reservas corporais são amplas, a concentração aumentada de ferro livre no plasma e nas células epiteliais intestinais leva a um aumento na transcrição do gene que codifica a proteína ferritina, com consequente aumento na síntese de ferritina. Isso resulta em aumento da ligação do ferro nas células epiteliais intestinais e em redução da quantidade de ferro liberada no sangue. Quando as reservas corporais de ferro diminuem (p. ex., após uma perda de sangue), a produção de ferritina intestinal diminui. Isso leva a uma diminuição na quantidade de ferro ligado à ferritina, aumentando, assim, o ferro não ligado que é liberado no sangue.

Quando o ferro entra no sangue, o corpo dispõe de poucos meios para excretá-lo, de modo que ele se acumula nos tecidos. Embora os mecanismos de controle para a absorção de ferro tenham tendência a manter o conteúdo corporal de ferro dentro de uma faixa homeostática estreita, uma ingestão muito grande desse elemento pode sobrecarregar esses mecanismos, levando a um aumento no depósito de ferro nos tecidos e produzindo efeitos tóxicos, como alterações na pigmentação cutânea, diabetes melito, insuficiência hepática e cardíaca e diminuição da função testicular. Esse distúrbio é denominado ***hemocromatose***. Alguns indivíduos apresentam mecanismos de controle geneticamente defeituosos e, em consequência, desenvolvem hemocromatose até mesmo quando a ingestão de ferro é normal. Esses indivíduos podem ser tratados com retirada frequente de sangue (***flebotomia***), que remove o ferro contido nos eritrócitos (hemoglobina) do corpo.

A absorção de ferro também depende dos tipos de alimentos ingeridos, visto que o ferro se liga a muitos íons de carga negativa no alimento, o que pode retardar sua absorção. Por exemplo, o ferro da ingestão de fígado é muito mais absorvível do que o ferro da gema do ovo, visto que esse último contém fosfatos que se ligam ao ferro, formando um complexo insolúvel e não absorvível.

A absorção de ferro é típica da maioria dos oligoelementos em dois aspectos principais: (1) estão envolvidas as proteínas de armazenamento celular e as proteínas transportadoras plasmáticas; e (2) o controle da absorção, mais do que da excreção urinária, constitui o principal mecanismo para o controle homeostático do conteúdo corporal do oligoelemento.

15.5 Como os processos gastrintestinais são regulados

Diferentemente dos sistemas de controle que regulam variáveis no meio interno, os mecanismos de controle do sistema digestório regulam as condições no lúmen do tubo GI. Com poucas exceções, como as que acabamos de discutir com relação ao ferro e a outros oligoelementos, esses mecanismos de controle são governados pelo volume e pela composição do conteúdo luminal, não pelo estado nutricional do corpo.

Princípios básicos

Os reflexos gastrintestinais são iniciados por um número relativamente pequeno de estímulos luminais: (1) a distensão da parede pelo volume do conteúdo luminal; (2) a osmolaridade do quimo (concentração total de solutos); (3) a acidez do quimo; e (4) as concentrações de produtos específicos da digestão no quimo, como monossacarídios, ácidos graxos, peptídios e aminoácidos. Esses estímulos atuam sobre mecanorreceptores, osmorreceptores e quimiorreceptores localizados na parede do tubo e deflagram reflexos que influenciam os efetores – as camadas musculares da parede do tubo e as glândulas exócrinas que secretam substâncias no seu lúmen.

Regulação neural. O tubo GI possui seu próprio controle neural local, uma divisão do sistema nervoso autônomo conhecida como **sistema nervoso entérico**. As células nesse sistema formam duas redes de plexos de neurônios, o plexo mioentérico e o plexo submucoso (ver Figura 15.3). Esses neurônios fazem sinapse com outros neurônios dentro de determinado plexo ou terminam próximo a músculos lisos, glândulas e células epiteliais. Muitos axônios deixam o plexo mioentérico e fazem sinapse com neurônios no plexo submucoso, e vice-versa, de modo que a atividade neural em um plexo influencia a atividade no outro. Além disso, a estimulação em determinado ponto no plexo pode levar a impulsos que são conduzidos longitudinalmente para cima e para baixo no tubo gastrintestinal. Por exemplo, estímulos na parte superior do intestino delgado podem afetar a atividade dos músculos lisos e das glândulas no estômago, bem como na parte inferior do trato intestinal. Em geral, o plexo mioentérico influencia a atividade da musculatura lisa, enquanto o plexo submucoso influencia a atividade secretora.

O sistema nervoso entérico contém neurônios adrenérgicos e colinérgicos, bem como neurônios que liberam outros neurotransmissores, como óxido nítrico, vários neuropeptídios e ATP.

Os efetores mencionados anteriormente – células musculares e glândulas exócrinas – são inervados por neurônios que fazem parte do sistema nervoso entérico. Isso possibilita a ocorrência de reflexos neurais que estão totalmente dentro do tubo gastrintestinal – ou seja, independentes do SNC. Além disso, fibras nervosas dos ramos tanto simpático quanto parassimpático do sistema nervoso autônomo entram no trato intestinal e fazem sinapse com neurônios de ambos os plexos. Por meio dessas vias, o SNC pode influenciar a motilidade e a atividade secretora do tubo gastrintestinal.

Por conseguinte, existem dois tipos de arcos reflexos neurais (**Figura 15.14**): (1) os **reflexos curtos** dos receptores por meio dos plexos nervosos até as células efetoras dentro do tubo GI e (2) os **reflexos longos** dos receptores no tubo gastrintestinal para o SNC por meio dos nervos aferentes e de volta aos plexos nervosos e células efetoras por meio de fibras nervosas autônomas.

Por fim, convém assinalar que nem todos os reflexos neurais são iniciados por sinais *dentro* do tubo gastrintestinal. A fome, a visão ou o odor do alimento e o estado emocional do indivíduo podem ter efeitos significativos sobre o tubo gastrintestinal, sendo esses efeitos mediados pelo SNC por meio de neurônios autônomos.

Regulação hormonal. Os hormônios que controlam o sistema gastrintestinal são secretados principalmente por células enteroendócrinas espalhadas por todo o epitélio do estômago e do intestino delgado. Ou seja, essas células não estão agrupadas em glândulas endócrinas distintas, como as glândulas tireoide ou suprarrenais. Uma superfície de cada célula endócrina é exposta ao lúmen do tubo GI. Nessa superfície, várias substâncias químicas do quimo estimulam a célula a secretar hormônios pelo seu lado oposto para dentro da corrente sanguínea. Os hormônios gastrintestinais alcançam suas células-alvo pela circulação.

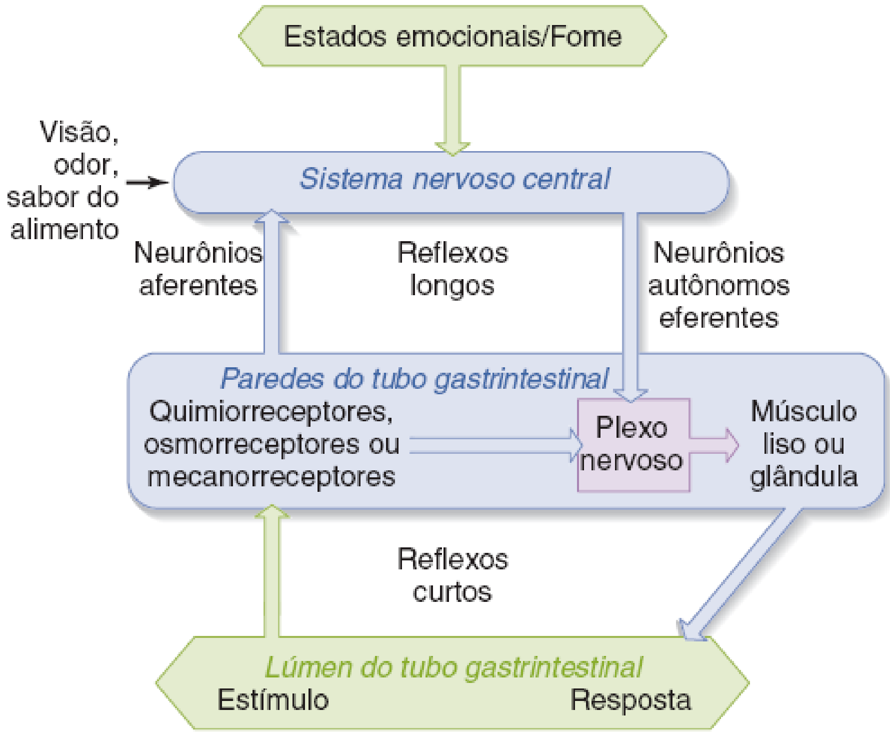


Figura 15.14 Vias dos reflexos neurais longos e curtos ativadas por estímulos no tubo gastrintestinal. Os reflexos longos utilizam neurônios que ligam o sistema nervoso central ao tubo gastrintestinal. Os quimiorreceptores são estimulados por substâncias químicas, os osmorreceptores são sensíveis a alterações da osmolaridade (concentração de sal) e os mecanorreceptores respondem à distensão da parede gastrintestinal.

Os quatro hormônios GI mais bem-compreendidos são a **secretina**, a **colecistocinina (CCK)**, a **gastrina** e o **peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP)**. O Quadro 15.4 fornece um resumo das características desses hormônios GI e não apenas serve como referência para discussões futuras, como também ilustra as seguintes generalizações: (1) a maioria dos hormônios participa de um sistema de controle por retroalimentação, que regula algum aspecto do ambiente luminal GI; e (2) a maioria dos hormônios GI afeta mais de um tipo de célula-alvo.

Essas duas generalizações podem ser ilustradas pela CCK. A presença de ácidos graxos e de aminoácidos no intestino delgado desencadeia a secreção de CCK por células do intestino delgado para o sangue. Em seguida, a CCK circulante estimula o pâncreas a aumentar a secreção das enzimas digestivas, provoca relaxamento do músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi) e fechamento do músculo esfíncter do piloro. A CCK também provoca contração da vesícula biliar, com liberação no intestino dos sais biliares necessários para a formação das micelas. À medida que os ácidos graxos e os aminoácidos são absorvidos, suas concentrações no lúmen diminuem, removendo o sinal para a liberação de CCK.

Em muitos casos, uma única célula efetora contém receptores para mais de um hormônio, bem como receptores para neurotransmissores e substâncias parácrinas. O resultado é uma variedade de impulsos que podem afetar a resposta da célula. Um desses eventos é o fenômeno conhecido como **potenciação**, exemplificado pela interação da secretina com a CCK. A secretina estimula fortemente a secreção pancreática de HCO_3^-, enquanto a CCK proporciona um estímulo fraco para a secreção de HCO_3^-. Entretanto, ambos os hormônios, quando juntos, estimulam a secreção pancreática de HCO_3^- mais fortemente do que o previsto pela soma de seus efeitos estimulantes individuais. Isso se deve ao fato de que a CCK amplifica a resposta à secretina. Uma das consequências da potenciação é que a ocorrência de pequenas alterações na concentração plasmática de um hormônio gastrintestinal pode ter grandes efeitos sobre as ações de outros hormônios gastrintestinais. Além da estimulação (ou, em alguns casos, da inibição) das funções celulares efetoras, os hormônios gastrintestinais também exercem efeitos tróficos (de promoção do crescimento) sobre vários tecidos, incluindo a mucosa gástrica e intestinal e as partes exócrinas do pâncreas. Por fim, foram descritos muitos outros hormônios GI, alguns dos quais estão envolvidos no controle da glicemia, atuando como sinal de anteroalimentação do tubo GI para o pâncreas endócrino; outros podem regular o apetite.

Fases do controle gastrintestinal. O controle neural e hormonal do sistema digestório pode ser, em grande parte, dividido em três fases – cefálica, gástrica e intestinal –, de acordo com o local onde o estímulo é percebido.

A **fase cefálica** é iniciada quando receptores sensoriais na cabeça são estimulados pela visão, pelo olfato, pelo paladar e pela mastigação. Essa fase também pode ser iniciada por vários estados emocionais. As vias eferentes desses reflexos são principalmente mediadas por fibras parassimpáticas transportadas nos nervos vagos. Essas fibras ativam neurônios nos plexos nervosos gastrintestinais, que, por sua vez, afetam as atividades secretora e contrátil.

Os reflexos que constituem a **fase gástrica** da regulação são iniciados por quatro estímulos no estômago: distensão, acidez, aminoácidos e peptídios formados durante a digestão parcial das proteínas ingeridas. As respostas a esses estímulos são mediadas por reflexos neurais curtos e longos e pela liberação do hormônio gastrina.

Por fim, a **fase intestinal** é iniciada por estímulos no intestino delgado, incluindo distensão, acidez, osmolaridade e vários produtos da digestão. A fase intestinal é mediada por reflexos neurais tanto curtos quanto longos e pelos hormônios secretina, CCK e GIP, todos secretados por células enteroendócrinas do intestino delgado.

Convém ressaltar mais uma vez que cada uma dessas fases é designada pelo local onde os vários estímulos iniciam o reflexo, não pelos locais de atividade efetora. Cada fase se caracteriza por uma saída eferente para praticamente todos os órgãos do tubo gastrintestinal. Além disso, essas fases não ocorrem em sequência temporal, exceto no início de uma refeição. Em vez disso, durante a ingestão e o período absortivo muito mais longo, os reflexos característicos de todas as três fases podem ocorrer de modo simultâneo.

Tendo em mente os mecanismos neurais e hormonais disponíveis para a regulação da atividade gastrintestinal, podemos agora examinar os processos contráteis e secretores específicos que ocorrem em cada segmento do sistema digestório.

Boca, faringe e esôfago

Mastigação. A mastigação é controlada pelos nervos somáticos dos músculos esqueléticos da boca e da mandíbula. Além do controle voluntário desses músculos, os movimentos rítmicos de mastigação são ativados de modo reflexo pela pressão do alimento contra as gengivas, o palato duro no teto da boca e pela língua. A ativação desses mecanorreceptores leva à inibição reflexa dos músculos que mantêm a mandíbula fechada. O consequente relaxamento da mandíbula diminui a pressão exercida sobre os vários mecanorreceptores, levando a um novo ciclo de contração e relaxamento.

Quadro 15.4 Propriedades dos hormônios gastrintestinais.

	Gastrina	CCK	Secretina	GIP

Classe química	Peptídio	Peptídio	Peptídio	Peptídio
Local de produção	Antro pilórico	Intestino delgado	Intestino delgado	Intestino delgado
Estímulos para a liberação de hormônios	Aminoácidos, peptídios no estômago; nervos parassimpáticos	Aminoácidos, ácidos graxos no intestino delgado	Ácido no intestino delgado	Glicose, gordura no intestino delgado
Fatores que inibem a liberação de hormônios	Ácido no estômago; somatostatina			
		Respostas dos órgãos-alvo		
Estômago Secreção de ácido Motilidade	 Estimula Estimula	 Inibe Inibe	 Inibe Inibe	
Pâncreas Secreção de HCO_3^- Secreção enzimática Secreção de insulina		 Potencializa as ações da secretina Estimula	 Estimula Potencializa as ações da CCK	 Estimula
Fígado (ductos biliares) Secreção de HCO_3^-		Potencializa as ações da secretina	Estimula	
Vesícula biliar Contração		 Estimula		
Músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi)		Relaxa		
Intestino delgado Motilidade	 Estimula o íleo			
Intestino grosso	Estimula o movimento de massa			

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Os gastrinomas são tumores do tubo GI que secretam gastrina, resultando em concentrações plasmáticas muito elevadas do hormônio. Quais poderiam ser alguns dos efeitos do gastrinoma?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A mastigação prolonga o prazer subjetivo do paladar e rompe as partículas de alimento, criando um bolo mais fácil de ser deglutido e, possivelmente, digerido. A tentativa de deglutir uma grande partícula de alimento pode resultar em sufocação se a partícula se alojar na traqueia, bloqueando a entrada de ar nos pulmões.

Saliva. Existem três pares de glândulas salivares – parótidas, sublinguais e submandibulares (ver Figura 15.1). A secreção de saliva é controlada por neurônios tanto simpáticos quanto parassimpáticos. Diferentemente de sua atividade antagonista na maioria dos órgãos, ambos os sistemas estimulam a secreção salivar, sendo a maior resposta produzida pelos neurônios parassimpáticos. Não existe regulação hormonal da secreção salivar. Na ausência de material ingerido, a boca é mantida úmida por uma baixa taxa dessa secreção, cuja fase cefálica é induzida pelo odor ou a visão do alimento. Esse reflexo pode ser condicionado a outros indícios, um fenômeno que se tornou famoso com o trabalho de Pavlov. A secreção salivar pode aumentar acentuadamente em resposta a uma refeição. Esse reflexo é iniciado por quimiorreceptores (os alimentos ácidos constituem estímulos particularmente fortes) e receptores de pressão nas paredes da boca e sobre a língua.

O aumento da secreção de saliva é obtido por um grande aumento do fluxo sanguíneo para as glândulas salivares, mediado principalmente por um aumento da atividade neural parassimpática. O volume de saliva secretado por grama de tecido constitui a maior secreção de qualquer glândula exócrina do corpo.

A *síndrome de Sjögren* é um distúrbio imune fascinante, em que muitas glândulas exócrinas diferentes tornam-se disfuncionais em consequência da infiltração por leucócitos e imunocomplexos. A perda da função das glândulas salivares, que ocorre frequentemente nessa síndrome, pode ser tratada pela ingestão frequente de goles de água e tratamento com fluoreto oral para evitar cáries dentárias. Além disso, esses pacientes – em sua maioria mulheres – podem apresentar comprometimento do paladar, dificuldade na mastigação e até mesmo úlceras na mucosa da boca.

Deglutição. A deglutição é um reflexo complexo iniciado quando receptores de pressão nas paredes da faringe são estimulados pelo alimento ou bebida forçados na parte posterior da boca pela língua (**Figura 15.15A**). Esses receptores enviam impulsos aferentes para o **centro da deglutição** no bulbo do tronco encefálico. Em seguida, esse centro desencadeia a deglutição por meio de fibras eferentes até os músculos na faringe e no esôfago, bem como até os músculos respiratórios.

À medida que o material ingerido move-se pela faringe, o palato mole é elevado e aloja-se contra a parede posterior da faringe, impedindo a entrada do alimento na cavidade nasal (**Figura 15.15B**). Os impulsos provenientes do centro da deglutição inibem a respiração, elevam a laringe e fecham a **glote** (a área ao redor das cordas vocais e o espaço entre elas), impedindo a passagem do alimento para dentro da traqueia. À medida que a língua força o alimento para trás dentro da faringe, o alimento inclina uma saliência de tecido, a **epiglote**, para trás, cobrindo a glote (**Figura 15.15C**). Isso impede a **aspiração** do alimento, uma situação potencialmente perigosa em que o alimento desce pela traqueia e pode causar sufocação, ou quando o conteúdo do estômago regurgitado passa para os pulmões, causando lesão.

O estágio seguinte da deglutição ocorre no esôfago (**Figura 15.15D**), tubo que passa pela cavidade torácica, penetra no diafragma (que separa a cavidade torácica da cavidade abdominal) e alcança o estômago alguns centímetros abaixo do diafragma. O terço superior do esôfago é circundado por músculo esquelético, enquanto os dois terços inferiores são circundados por músculo liso.

Conforme descrito no Capítulo 13 (ver Figura 13.13), a pressão na cavidade torácica pode ser negativa em relação à pressão atmosférica, e essa pressão subatmosférica é transmitida através da parede fina da parte intratorácica do esôfago para o lúmen. Por outro lado, a pressão luminal existente na faringe, na abertura do esôfago, é igual à pressão atmosférica, e a pressão na extremidade oposta do esôfago, no estômago, é ligeiramente maior do que a pressão atmosférica. Por conseguinte, as diferenças de pressão podem ter tendência a forçar tanto o ar (de cima) quanto o conteúdo gástrico (de baixo) para dentro do esôfago. Entretanto, isso não ocorre, visto que ambas as extremidades do esôfago estão normalmente fechadas pela contração dos músculos esfíncteres. O esôfago imediatamente abaixo da faringe é circundado por um anel de músculo esquelético, formando o **esfíncter esofágico superior** (ver Figura 15.15), enquanto o músculo liso na última parte do esôfago forma o **esfíncter esofágico inferior** (**Figura 15.16**).

A fase esofágica da deglutição começa com o relaxamento do esfíncter esofágico superior. Imediatamente após a passagem do alimento, o esfíncter se fecha, a glote se abre e a respiração recomeça. Uma vez no esôfago, o alimento é deslocado para o estômago por uma onda progressiva de contrações musculares que prossegue ao longo do esôfago, comprimindo o lúmen e forçando o alimento para frente. Tais ondas de contração das camadas musculares que circundam um tubo são conhecidas como **ondas peristálticas**. Uma onda peristáltica esofágica leva cerca de 9 segundos para alcançar o estômago. A deglutição pode ocorrer mesmo quando o indivíduo está de cabeça para baixo ou em gravidade zero (espaço exterior), visto que não é principalmente a gravidade, mas sim a onda peristáltica que move o alimento até o estômago.

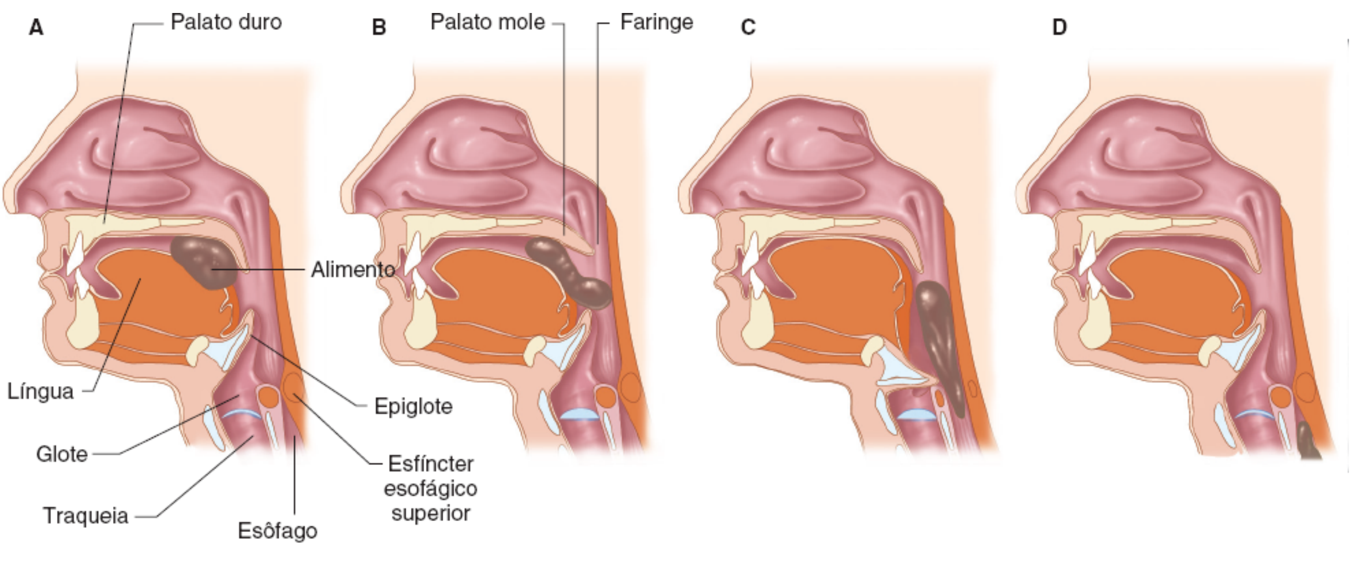


Figura 15.15 Movimentos do alimento ao longo da faringe e parte superior do esôfago durante a deglutição. **A.** A língua empurra o bolo alimentar para a parte posterior da faringe. **B.** O palato mole eleva-se para impedir a entrada do alimento nas passagens nasais. **C.** A epiglote cobre a glote para impedir a entrada de alimento ou de líquido na traqueia (aspiração), e o esfíncter esofágico superior relaxa. **D.** O alimento desce para o esôfago.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Referindo-se às partes (**B**) e (**C**), quais são algumas das consequências da aspiração?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

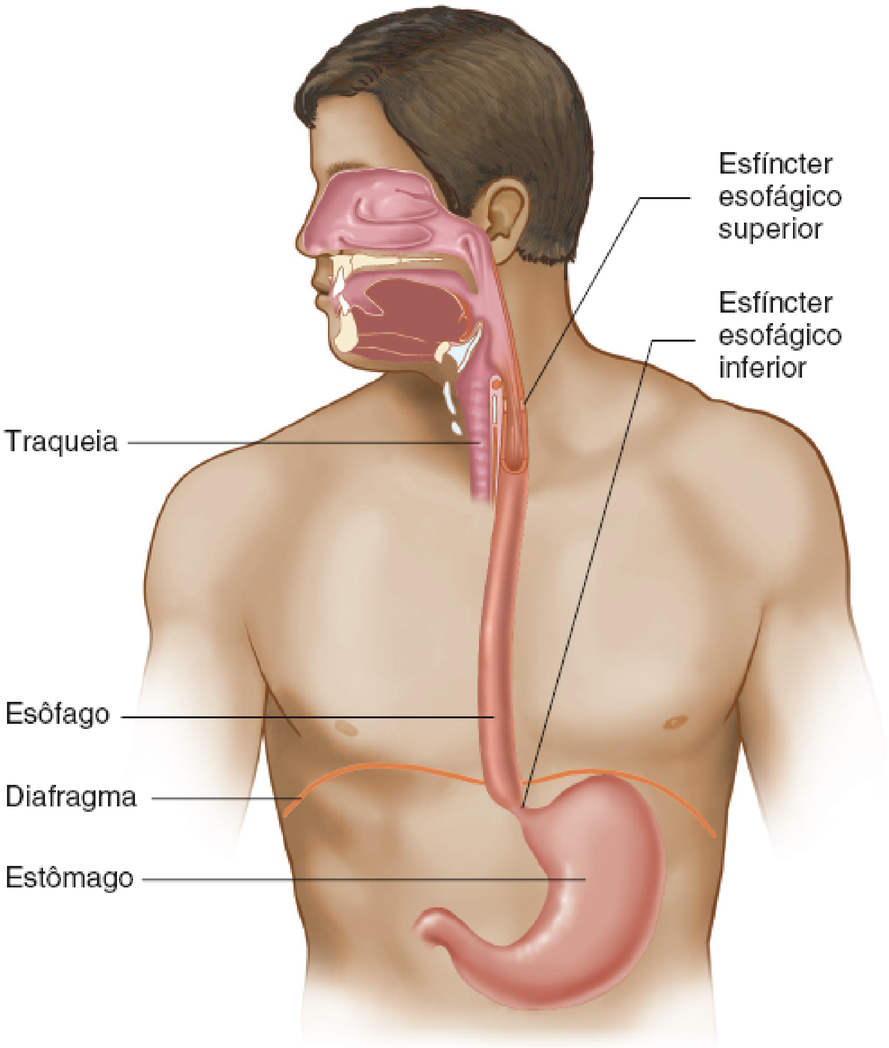


Figura 15.16 Localização dos esfíncteres esofágicos superior e inferior.

O esfíncter esofágico inferior abre-se e permanece relaxado durante todo período da deglutição, possibilitando a entrada do alimento no estômago. Após a passagem do alimento, o esfíncter se fecha, ocluindo novamente a junção entre o esôfago e o estômago.

O ato da deglutição é um reflexo neural e muscular coordenado por um grupo de núcleos do tronco encefálico, coletivamente designado como centro da deglutição. Tanto o músculo esquelético quanto o músculo liso estão envolvidos, de modo que o centro da deglutição deve dirigir a atividade eferente tanto aos nervos somáticos (para o músculo esquelético) quanto aos nervos autônomos (para o músculo liso). Simultaneamente, as fibras aferentes dos receptores na parede esofágica enviam informações ao centro da deglutição, o que pode alterar a atividade eferente. Por exemplo, se um bolo alimentar volumoso não alcança o estômago durante a onda peristáltica inicial, a distensão mantida do esôfago pelo bolo alimentar ativa receptores que iniciam reflexos, causando ondas repetidas de atividade peristáltica (**peristalse secundária**).

A capacidade do esfíncter esofágico inferior de manter uma barreira entre o estômago e o esôfago quando a deglutição não está ocorrendo é auxiliada pelo fato de que a última parte do esôfago se situa abaixo do diafragma e está sujeita às mesmas pressões abdominais que o estômago. Em outras palavras, se a pressão na cavidade abdominal aumentar, por exemplo, durante ciclos de respiração ou contração dos músculos abdominais, as pressões tanto sobre o conteúdo gástrico quanto sobre o segmento terminal do esôfago aumentam em conjunto. Isso impede a formação de um gradiente de pressão entre o estômago e o esôfago, que poderia forçar o conteúdo do estômago para o esôfago.

Durante a gravidez, o crescimento do feto não apenas aumenta a pressão sobre o conteúdo abdominal, como também pode empurrar o segmento terminal do esôfago através do diafragma para dentro da cavidade torácica. Por conseguinte, o esfíncter não é mais auxiliado por alterações da pressão abdominal. Como consequência, durante a segunda metade da gestação, o aumento da pressão abdominal tende a forçar parte do conteúdo gástrico para cima, dentro do esôfago (***refluxo gastresofágico*** ou,

simplesmente, refluxo ácido). O **ácido clorídrico** do estômago irrita as paredes esofágicas, produzindo dor conhecida como ***pirose***. Com frequência, a pirose regride nas últimas semanas de gestação, antes do parto, quando o útero desce para a pelve, reduzindo a pressão sobre o estômago.

O refluxo gastresofágico e a dor da pirose também ocorrem na ausência de gravidez. Alguns indivíduos apresentam um esfíncter esofágico inferior menos eficiente, resultando em episódios repetidos de refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Nos casos extremos, podem ocorrer ulceração, cicatrizes, obstrução ou perfurações da parte inferior do esôfago. Além disso, pode ocorrer refluxo gastresofágico depois de uma grande refeição, o que pode elevar a pressão no estômago o suficiente para forçar o ácido dentro do esôfago. O refluxo também pode causar tosse e irritação da laringe na ausência de quaisquer sintomas esofágicos e foi implicado no aparecimento de sintomas asmáticos em indivíduos suscetíveis.

O esfíncter esofágico inferior sofre breves períodos de relaxamento, não apenas durante a deglutição, mas também na ausência dela. Durante esses períodos de relaxamento, pequenas quantidades do conteúdo ácido do estômago normalmente sofrem refluxo para o esôfago. O ácido no esôfago desencadeia uma onda peristáltica secundária e também estimula o aumento da secreção salivar, que ajuda a neutralizar o ácido e a eliminá-lo do esôfago.

Estômago

A camada epitelial que reveste o estômago invagina-se na mucosa, formando numerosas glândulas tubulares. As glândulas nas partes superiores de parede fina do **corpo gástrico** (**Figura 15.17**) secretam muco, ácido clorídrico e o precursor enzimático, pepsinogênio. A parte mais superior do corpo gástrico é denominada **fundo gástrico** e, funcionalmente, faz parte do corpo gástrico. A parte inferior do estômago, o **antro pilórico**, possui uma camada muito mais espessa de músculo liso e é responsável pela mistura e pela trituração do conteúdo gástrico. Na junção entre o antro pilórico e o intestino delgado, existe um anel de músculo liso contrátil, denominado **músculo esfíncter do piloro**.

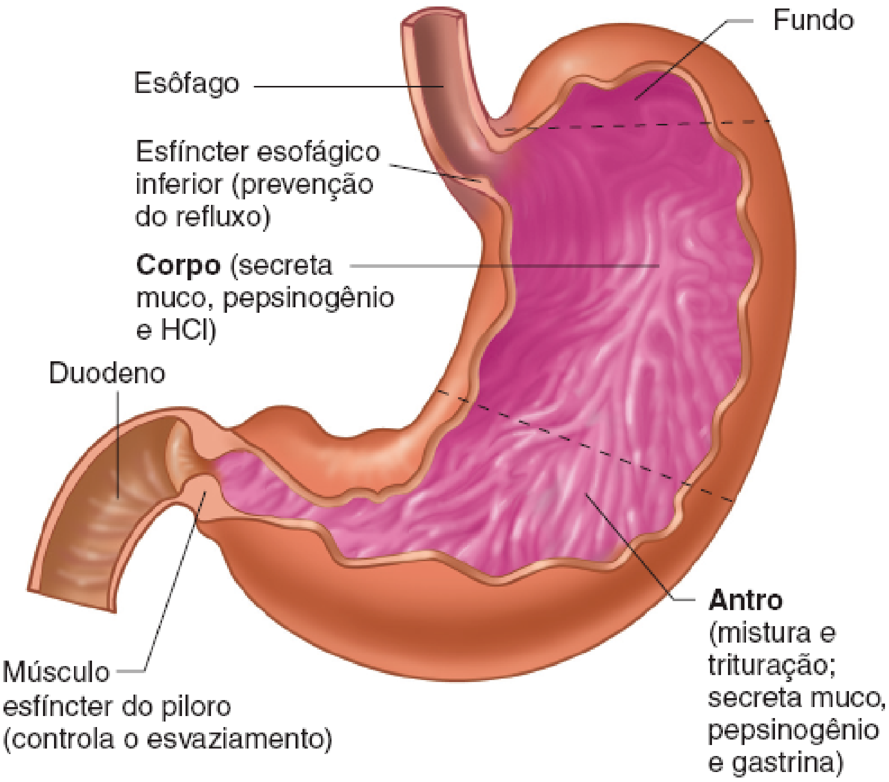


Figura 15.17 As duas regiões do estômago: o corpo e o antro. O fundo é a parte mais superior do corpo do estômago, que é funcionalmente considerado parte do corpo.

As células na abertura das glândulas secretam um revestimento protetor de muco e HCO_3^- (**Figura 15.18**). O revestimento das paredes das glândulas consiste em **células parietais**, que secretam ácido e fator intrínseco, e em **células principais**, que secretam pepsinogênio. As invaginações singulares da membrana apical das células parietais, mostradas na Figura 15.18, são denominadas **canalículos**, os quais aumentam a área de superfície das células parietais, aumentando ao máximo a secreção no lúmen do estômago. Isso ilustra mais uma vez o princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura (aumento da área de superfície) constitui um determinante da função (secreção eficiente). Por conseguinte, cada uma das três principais secreções exócrinas do estômago – muco, ácido e pepsinogênio – é secretada por um tipo diferente de célula.

As glândulas gástricas no antro pilórico também contêm células enteroendócrinas, denominadas células G, que secretam a gastrina. Além disso, as **células tipo enterocromafim (ECL)**, que liberam a substância parácrina histamina, e outras células, denominadas células D, que secretam o polipeptídio **somatostatina**, estão espalhadas por todas as glândulas tubulares ou no tecido circundante; ambas as substâncias contribuem para a regulação da secreção de ácido pelo estômago.

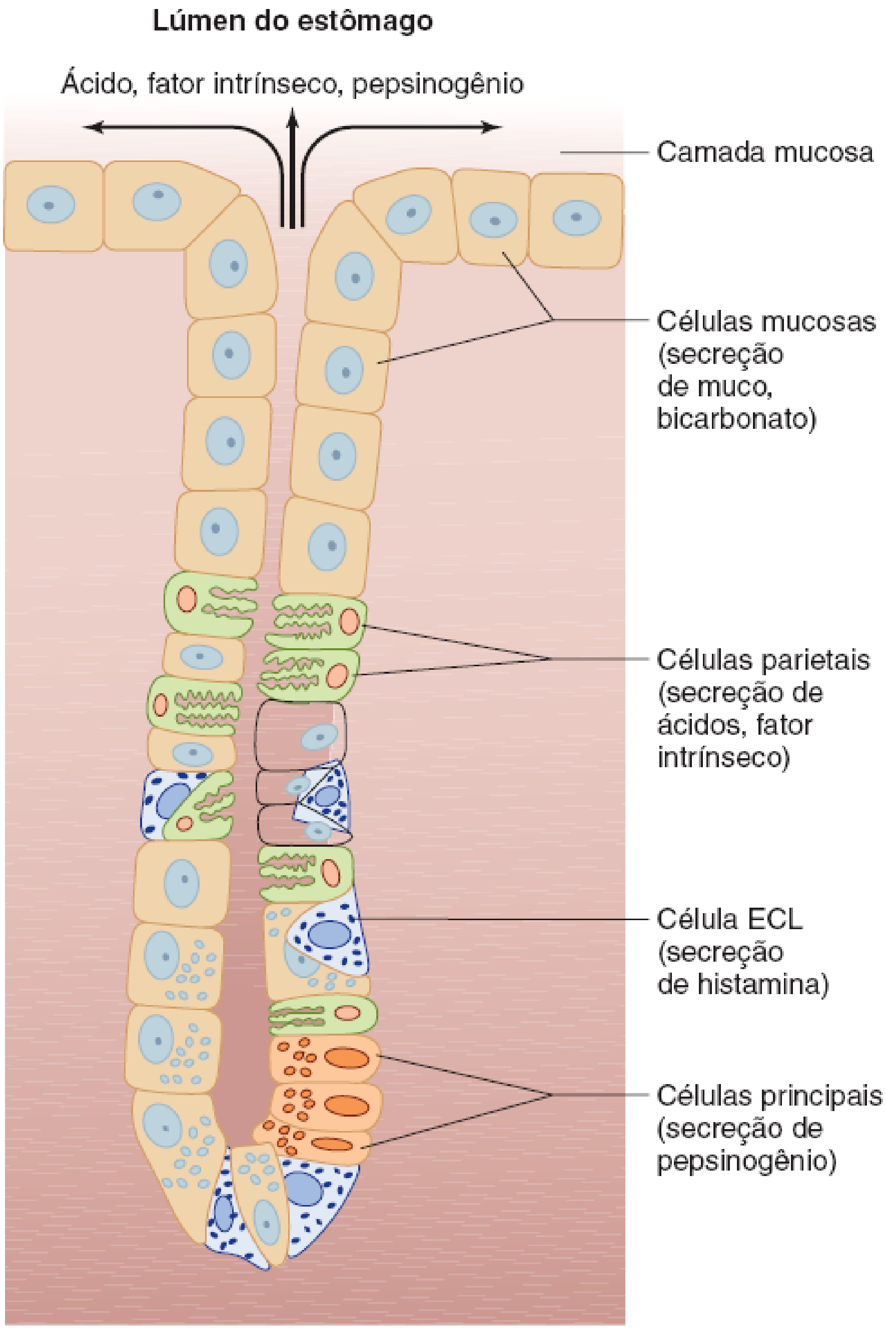


Figura 15.18 Uma glândula gástrica no corpo do estômago. A figura não mostra as células D e G, que liberam somatostatina e gastrina, respectivamente, e estão localizadas principalmente nas glândulas e ao redor delas na região do antro. As invaginações singulares das membranas apicais das células parietais são denominadas canalículos e aumentam acentuadamente a área de superfície para a secreção.

Produção e secreção de HCl. O estômago secreta cerca de 2 ℓ de ácido clorídrico por dia. A concentração de H^+ no lúmen do estômago pode alcançar > 150 mM, ou seja, 1 a 3 milhões de vezes mais do que a sua concentração no sangue. Isso exige um mecanismo de produção eficiente para gerar grandes números de íons hidrogênio. A origem dos íons hidrogênio é o CO_2 na célula parietal, que contém a enzima anidrase carbônica. Conforme discutido no Capítulo 13, Seção 13.5, a anidrase carbônica catalisa reação entre o CO_2 e a água para produzir ácido carbônico, que se dissocia em H^+ e HCO_3^-. As H^+/K^+ ATPases primárias na membrana apical das células parietais bombeiam esses íons hidrogênio para dentro do lúmen do estômago (**Figura 15.19**). Esse transportador ativo primário também bombeia o K^+ para dentro da célula, que, em seguida, retorna ao lúmen por meio dos canais de K^+. À medida que o H^+ é secretado no lúmen, o HCO_3^- é secretado no lado oposto da célula, em troca de Cl^-, o que mantém a eletroneutralidade. A remoção dos produtos finais (H^+ e HCO_3^-) dessa reação aumenta a taxa da reação pela lei da ação de massas (ver Capítulo 3). Dessa maneira, a produção e a secreção de H^+ estão acopladas.

O aumento da secreção ácida resulta da transferência de proteínas da H^+/K^+ ATPase das membranas das vesículas intracelulares para a membrana plasmática por fusão dessas vesículas com a membrana apical, aumentando, assim, o número de proteínas da bomba na membrana plasmática apical. Esse processo é análogo àquele descrito no Capítulo 14 para a transferência dos canais de água (aquaporinas) para a membrana plasmática apical das células dos ductos coletores renais em resposta ao ADH (ver Figura 14.16).

Três mensageiros químicos estimulam a inserção das H^+/K^+ ATPase na membrana plasmática e, portanto, a secreção de ácido: a gastrina (um hormônio gástrico), a acetilcolina (ACh, um neurotransmissor) e a histamina (uma substância parácrina). Por outro

lado, a somatostatina – outra substância parácrina – *inibe* a secreção de ácido. As membranas das células parietais contêm receptores para todas essas quatro moléculas (**Figura 15.20**). Isso ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas – nesse caso, a secreção de H^+ no lúmen do estômago – são controladas, em sua maior parte, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente trabalham em oposição.

Esses mensageiros químicos não apenas atuam diretamente sobre as células parietais, como também influenciam a secreção uns dos outros. Por exemplo, a histamina potencializa acentuadamente a resposta aos outros dois estímulos, a gastrina e a ACh, enquanto tanto a gastrina quanto a ACh estimulam a secreção de histamina.

Durante uma refeição, a taxa de secreção ácida aumenta acentuadamente à medida que os estímulos que surgem das fases cefálica, gástrica e intestinal alteram a liberação dos quatro mensageiros químicos descritos no parágrafo anterior, Durante a fase cefálica, o aumento da atividade dos impulsos neurais parassimpáticos eferentes para o sistema nervoso entérico do estômago resulta na liberação de ACh dos neurônios do plexo, de gastrina das células G de liberação de gastrina e de histamina das células ECL (**Figura 15.21**).

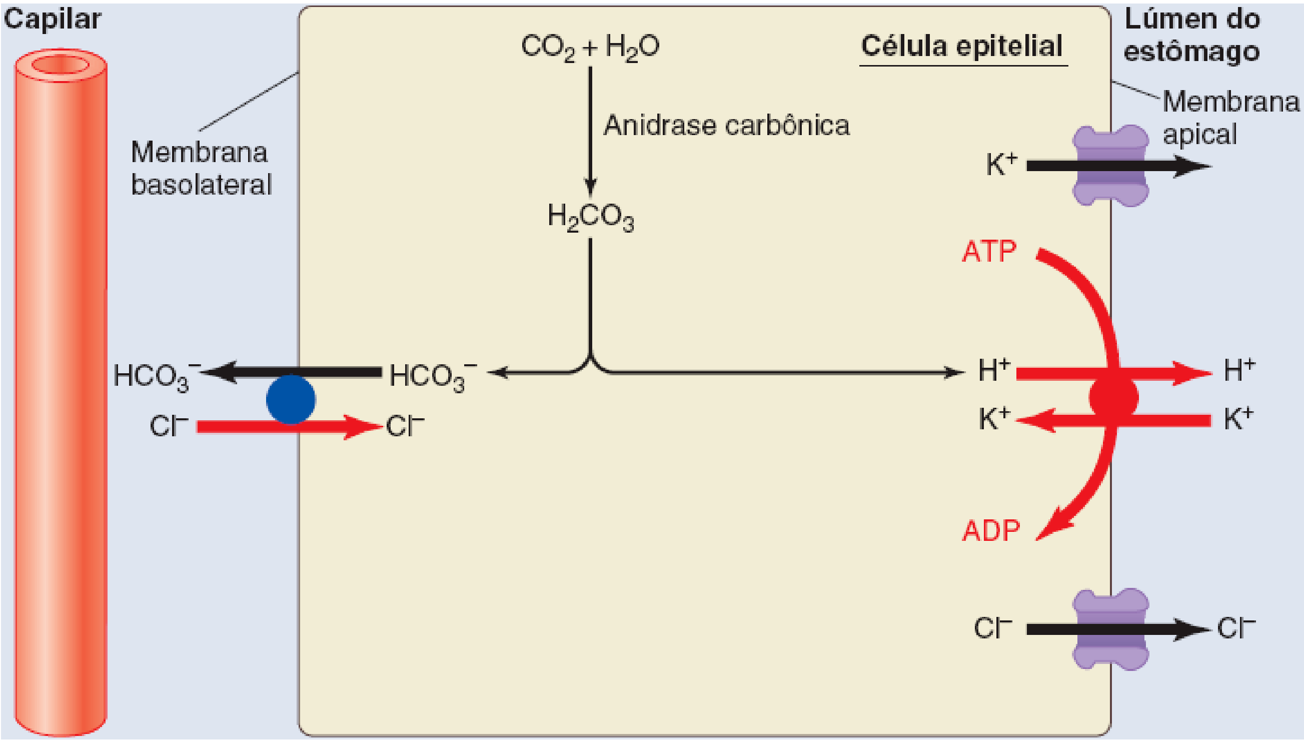


Figura 15.19 Secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. O H^+ secretado no lúmen por transporte ativo primário provém do H^+ gerado pela reação entre dióxido de carbono e água, uma reação catalisada pela enzima anidrase carbônica, presente em altas concentrações nas células parietais. O HCO_3^- formado por essa reação é transportado para fora da célula parietal no lado sanguíneo, em troca de Cl^-.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que a alta concentração de H^+ no lúmen do estômago não destrói o revestimento da parede gástrica? (Que produto secretor protege o estômago?)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

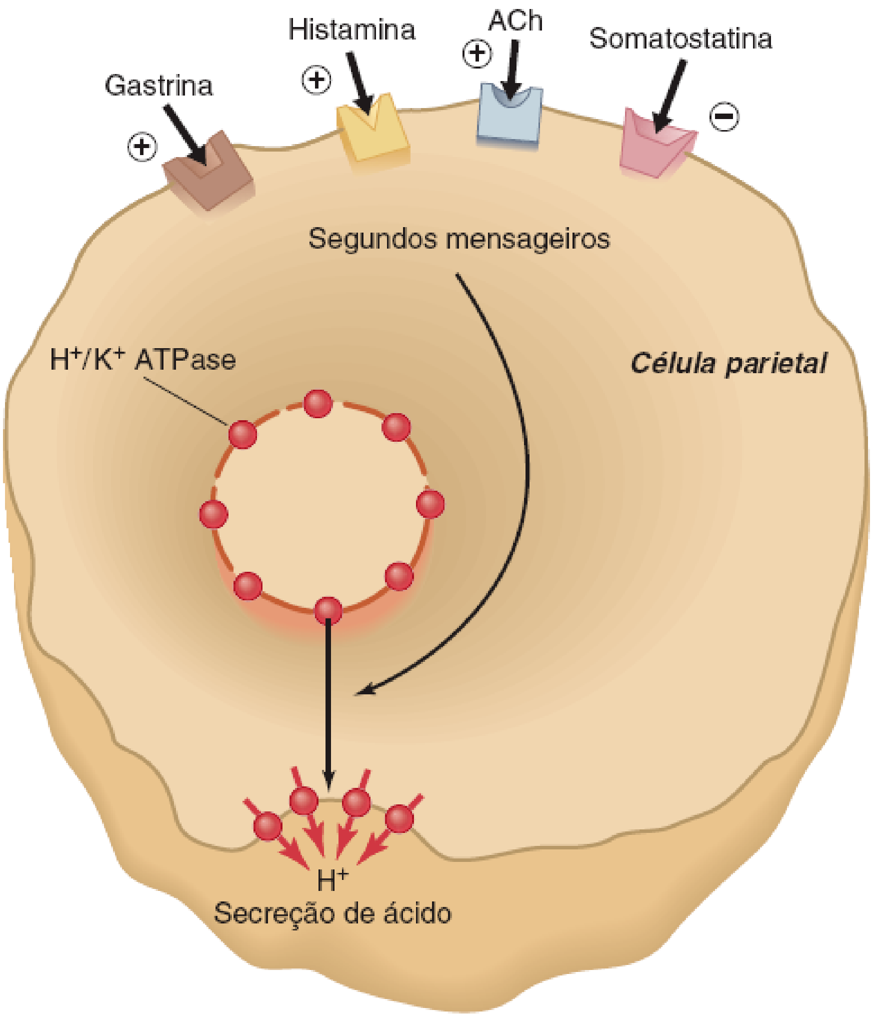


Figura 15.20 Os quatro impulsos neuro-humorais para as células parietais, que regulam a secreção de ácido por meio da geração de segundos mensageiros. Esses segundos mensageiros controlam a transferência das bombas de H^+/K^+ ATPase nas membranas das vesículas citoplasmáticas para membrana plasmática. A figura não mostra os efeitos dos peptídios e dos aminoácidos sobre a secreção ácida.

Quando o alimento alcança o estômago, os estímulos da fase gástrica – distensão pelo volume de material ingerido e presença de peptídios e aminoácidos liberados pela digestão das proteínas luminais – produzem um aumento maior na secreção ácida. Esses estímulos utilizam algumas das mesmas vias neurais usadas durante a fase cefálica. Os neurônios na mucosa do estômago respondem a esses estímulos luminais e enviam potenciais de ação para as células do sistema nervoso entérico, que, por sua vez, podem transmitir sinais para as células de liberação de gastrina, as células de liberação de histamina e as células parietais. Além disso, os peptídios e os aminoácidos podem atuar diretamente sobre as células enteroendócrinas de liberação de gastrina para promover a secreção de gastrina.

A concentração de ácido no lúmen gástrico constitui em si um importante determinante da taxa de secreção ácida, visto que o H^+ (ácido) inibe diretamente a secreção de gastrina. Essa concentração estimula também a liberação de somatostatina pelas células D na parede gástrica. Em seguida, a somatostatina atua sobre as células parietais para inibir a secreção de ácido; inibe também a liberação de gastrina e de histamina. O resultado final consiste em um controle da secreção ácida por retroalimentação negativa. À medida que o conteúdo do lúmen gástrico se torna mais ácido, os estímulos que promovem a secreção ácida diminuem.

O aumento do conteúdo proteico de uma refeição aumenta a secreção de ácido. Isso ocorre por dois motivos. Em primeiro lugar, a ingestão de proteínas aumenta a concentração de peptídios no lúmen do estômago. Como já vimos, esses peptídios estimulam a secreção ácida por meio de suas ações sobre a gastrina. O segundo motivo é mais complicado e reflete os efeitos das proteínas sobre a acidez luminal. Durante a fase cefálica, antes da entrada do alimento no estômago, a concentração de H^+ no lúmen aumenta, visto que existem poucos tampões presentes para a ligação de qualquer H^+ secretado. Em seguida, a taxa de secreção ácida diminui, visto que a elevada acidez inibe de modo reflexo a secreção de ácido (ver Figura 15.21). Entretanto, a proteína do alimento constitui um excelente tampão, de modo que, à medida que ela entra no estômago, a concentração de H^+ diminui conforme o H^+ liga-se às proteínas e começa a desnaturá-las. Essa diminuição de acidez remove a inibição da secreção ácida. Quanto mais proteína existente em uma refeição, maior o tamponamento de ácido, e maior a quantidade de ácido secretado.

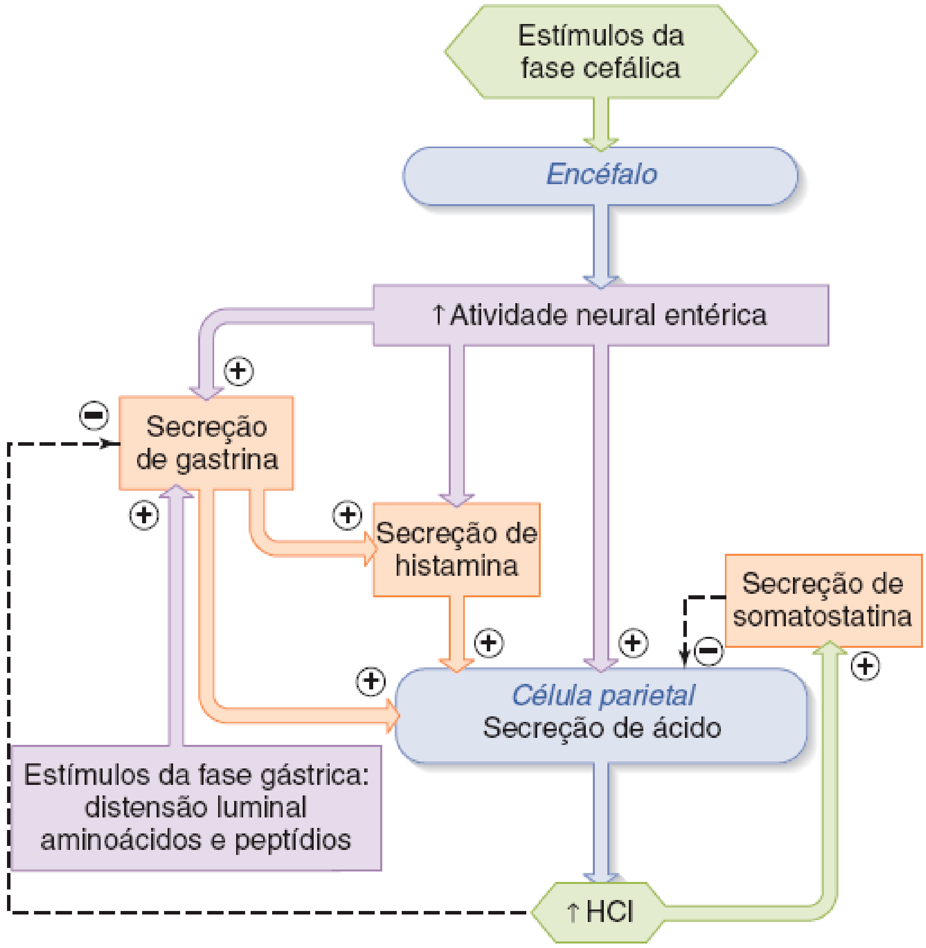


Figura 15.21 Fases cefálica e gástrica que controlam a secreção de ácido pelo estômago. A linha tracejada e o @ indicam que um aumento da acidez inibe a secreção de gastrina, e que a somatostatina inibe a liberação de HCl. A inibição da gastrina pelo HCl e a inibição do HCl pela somatostatina são alças de retroalimentação negativa que limitam a produção excessiva de HCl.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que pode ocorrer com a secreção de gastrina em um paciente em uso de um fármaco que bloqueie a ligação da histamina a seu receptor na célula parietal?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 15.5 **Controle da secreção de HCl durante uma refeição.**

Estímulos	Vias	Resultado
Fase cefálica Visão, olfação, paladar, mastigação	Nervos parassimpáticos para o sistema nervoso entérico	↑ Secreção de HCl
Conteúdo gástrico (fase gástrica) Distensão ↑ Peptídios ↓ Concentração de H^+	Reflexos neurais longos e curtos e estimulação direta da secreção de gastrina	↑ Secreção de HCl
Conteúdo intestinal (fase intestinal) Distensão ↑ Concentração de H^+ ↑ Osmolaridade ↑ Concentrações de nutrientes	Reflexos neurais longos e curtos; secretina, CCK e outros hormônios duodenais	↓ Secreção de HCl

Passaremos agora para a fase intestinal que controla a secreção de ácido – a fase em que os estímulos na parte inicial do intestino delgado influenciam a secreção de ácido pelo estômago. A acidez elevada no duodeno desencadeia reflexos que inibem a secreção de ácido gástrico. Essa inibição é benéfica, visto que a atividade digestiva das enzimas e dos sais biliares no intestino delgado é fortemente inibida por soluções ácidas. Esse reflexo limita a produção de ácido gástrico quando a concentração de H^+ no duodeno aumenta, em virtude da entrada do quimo proveniente do estômago.

A presença de ácido, a distensão, as soluções hipertônicas, as soluções contendo aminoácidos e os ácidos graxos no intestino delgado inibem de modo reflexo a secreção de ácido gástrico. O grau de inibição da secreção de ácido durante a fase intestinal varia, dependendo das quantidades dessas substâncias presentes no intestino; todavia, o resultado final é o mesmo – um equilíbrio entre a atividade secretora do estômago e as capacidades de digestão e absorção do intestino delgado.

A inibição da secreção de ácido gástrico durante a fase intestinal é mediada por reflexos neurais curtos e longos, bem como por hormônios que inibem a secreção de ácido ao influenciar os quatro sinais que controlam diretamente a secreção de ácido: a ACh, a gastrina, a histamina e a somatostatina. Os hormônios liberados pelo trato intestinal que inibem de modo reflexo a atividade gástrica são coletivamente denominados **enterogastronas** e incluem a secretina e a CCK.

O **Quadro 15.5** fornece um resumo do controle da secreção de ácido.

Secreção de pepsina. A pepsina é secretada pelas células principais na forma de um precursor inativo, denominado pepsinogênio (**Figura 15.22**). A exposição a um pH baixo no lúmen do estômago ativa um processo autocatalítico muito rápido, por meio do qual a pepsina é produzida a partir do pepsinogênio.

A síntese e a secreção de pepsinogênio, seguidas de sua ativação intraluminal à pepsina, fornece exemplo de um processo que ocorre com muitas outras enzimas proteolíticas secretadas no tubo GI. Essas enzimas são sintetizadas e armazenadas dentro da célula em formas inativas, coletivamente designadas como **zimogênios.** Em consequência, os zimogênios não atuam sobre as proteínas no interior das células que os produzem, o que protege a célula contra a lesão proteolítica.

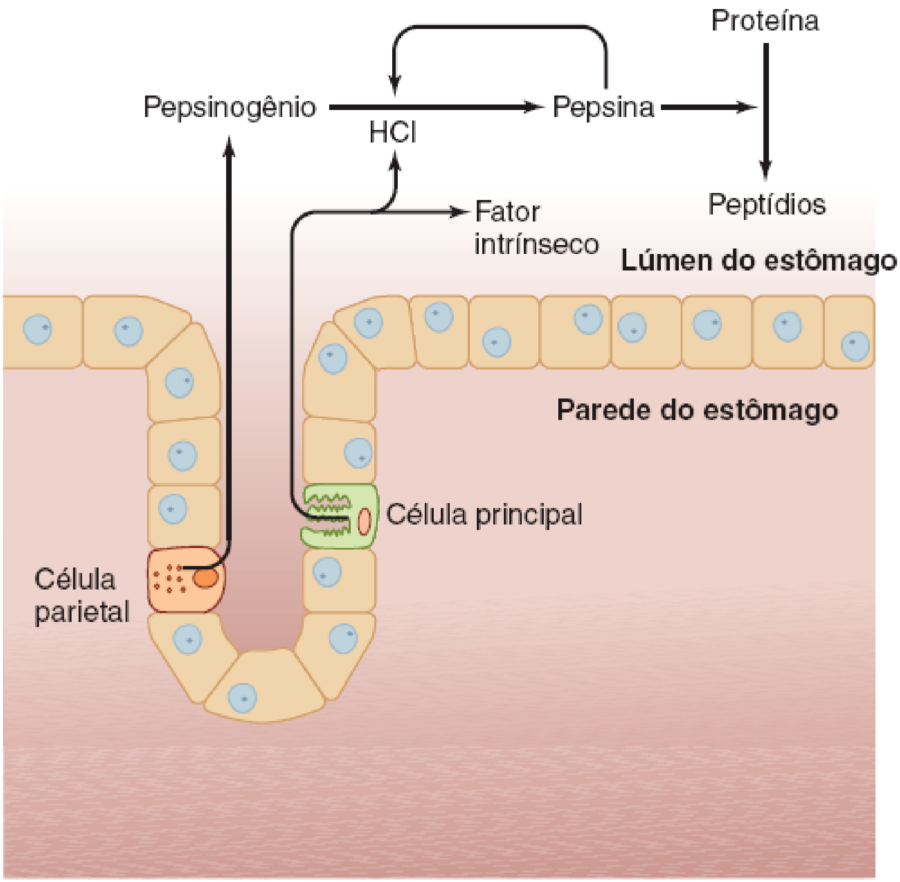


Figura 15.22 Conversão do pepsinogênio em pepsina no lúmen do estômago. Um aumento do HCl acidifica o conteúdo gástrico. A acidez elevada (pH baixo) maximiza a clivagem da pepsina a partir do pepsinogênio. A pepsina assim formada também catalisa a sua própria produção ao atuar sobre moléculas adicionais de pepsinogênio.

A pepsina só é ativa na presença de uma alta concentração de H^+ (pH baixo). É inativada quando entra no intestino delgado, onde o HCO_3^- secretado nesse intestino neutraliza o H^+. A principal via para a estimulação da secreção de pepsinogênio consiste em impulsos do sistema nervoso entérico para as células principais. Durante as fases cefálica, gástrica e intestinal, os fatores que estimulam ou inibem a secreção de ácido exercem, em sua maioria, o mesmo efeito sobre a secreção de pepsinogênio. Por conseguinte, a secreção de pepsinogênio ocorre paralelamente à de ácido.

A pepsina não é essencial para a digestão das proteínas, visto que, na sua ausência, como a que ocorre em algumas condições patológicas, a proteína pode ser totalmente digerida por enzimas no intestino delgado. Todavia, a pepsina *acelera* a digestão das proteínas e normalmente responde por cerca de 20% da digestão total das proteínas. É também importante na digestão do colágeno contido na matriz de tecido conjuntivo da carne. Essa ação é útil, visto que ajuda a fragmentar a carne em pedaços menores e mais facilmente processados, com maior área de superfície para sua digestão.

Motilidade gástrica. O estômago vazio tem um volume de apenas cerca de 50 mℓ, e o diâmetro de seu lúmen é apenas ligeiramente maior que o do intestino delgado. Entretanto, quando uma refeição é deglutida, os músculos lisos no fundo e no corpo gástrico relaxam antes da chegada do alimento, possibilitando um aumento do volume do estômago para até 1,5 ℓ, com pouca elevação da pressão. Esse **relaxamento receptivo** é mediado pelos nervos parassimpáticos para os plexos nervosos entéricos do estômago, sendo a coordenação proporcionada por impulsos aferentes do estômago através do nervo vago e pelo centro de deglutição no encéfalo. Esse relaxamento é mediado pelo óxido nítrico e pela serotonina liberados pelos neurônios entéricos.

À semelhança do esôfago, o estômago produz ondas peristálticas em resposta à chegada do alimento. Cada onda começa no corpo gástrico e produz apenas uma ondulação à medida que prossegue em direção ao antro pilórico; essa contração é demasiado fraca para produzir uma grande mistura do conteúdo luminal com ácido e pepsina. Entretanto, à medida que a onda se aproxima da maior massa muscular que circunda o antro pilórico, ela produz uma contração mais poderosa, que mistura o conteúdo luminal e também *fecha* o músculo esfíncter do piloro (**Figura 15.23**). Os músculos esfíncteres do piloro sofrem contração com a chegada de uma onda peristáltica. Em consequência do fechamento do esfíncter, apenas uma pequena quantidade de quimo é expelida para o duodeno a cada onda. A maior parte do conteúdo antral é forçada de volta ao corpo gástrico. Esse movimento retrógrado do quimo, denominado retropulsão, gera grandes forças de cisalhamento, o que ajuda a dispersar as partículas de alimento e a melhorar a mistura do quimo. Lembre-se de que o esfíncter esofágico inferior impede esse movimento retrógrado do conteúdo do estômago para o esôfago.

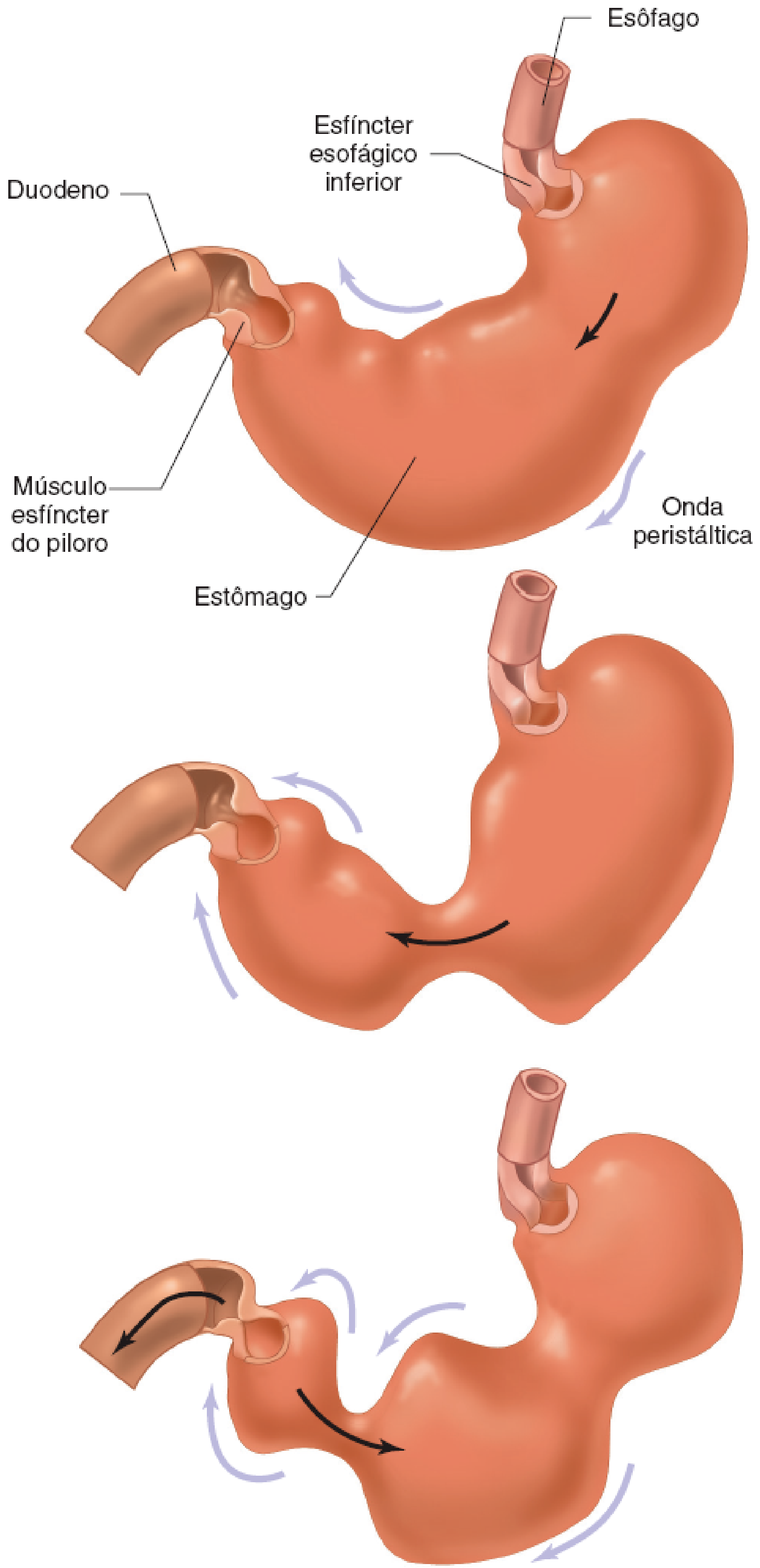


Figura 15.23 As ondas peristálticas que passam pelo estômago forçam uma pequena quantidade de material luminal para dentro do duodeno. As setas pretas indicam o movimento do material luminal, enquanto as setas roxas indicam o movimento da onda peristáltica na parede do estômago.

O que é responsável pela produção das ondas peristálticas gástricas? Seu ritmo (3/min) é gerado por células marca-passo na camada de músculo liso longitudinal. Essas células musculares lisas sofrem ciclos espontâneos de despolarização–repolarização (ondas lentas) conhecidos como **ritmo elétrico básico** do estômago. Essas ondas lentas são conduzidas através de junções comunicantes ao longo da camada de músculo longitudinal do estômago e também induzem ondas lentas semelhantes na camada

muscular circular sobrejacente. Entretanto, na ausência de impulsos neurais ou hormonais, essas despolarizações são demasiadamente pequenas para causar contrações significativas. Neurotransmissores e hormônios excitatórios atuam sobre o músculo liso para despolarizar ainda mais a membrana, aproximando-a, assim, do limiar. Potenciais de ação podem ser gerados no pico do ciclo de ondas lentas se o limiar for alcançado (**Figura 15.24**), causando contrações maiores. O número de espículas deflagradas a cada onda determina a força da contração muscular. Por conseguinte, enquanto a frequência de contração é determinada pelo ritmo elétrico básico intrínseco e permanece essencialmente constante, a força da contração – e, consequentemente, o grau de esvaziamento gástrico a cada contração – é determinada de modo reflexo por impulsos neurais e hormonais para o músculo liso do antro pilórico.

O início desses reflexos depende do conteúdo tanto do estômago quanto do intestino delgado. Todos os fatores previamente discutidos que regulam a secreção de ácido (Quadro 15.5) também podem alterar a motilidade gástrica. Por exemplo, a gastrina em concentrações altas o suficiente aumenta a força das contrações do músculo liso do antro pilórico. A distensão do estômago também aumenta a força das contrações antrais por meio de reflexos longos e curtos desencadeados por mecanorreceptores na parede do estômago. Por conseguinte, depois de uma refeição volumosa, a força das contrações iniciais do estômago é maior, resultando em maior esvaziamento por contração.

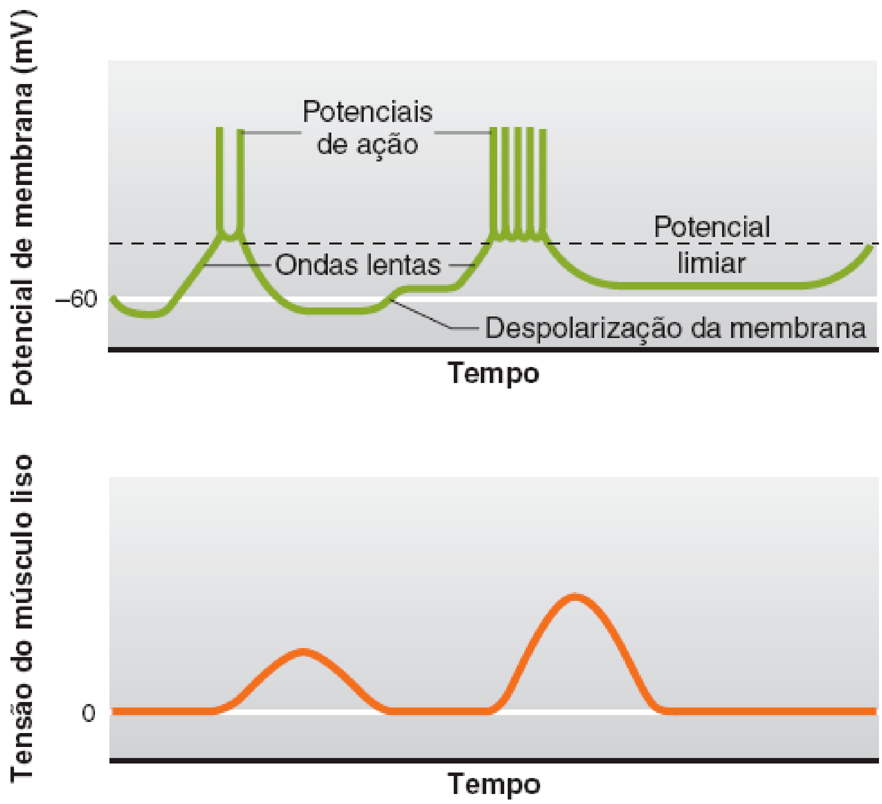


Figura 15.24 As oscilações de ondas lentas no potencial de membrana das fibras musculares lisas do estômago desencadeiam salvas de potenciais de ação quando o potencial limiar é alcançado no pico da onda. A despolarização da membrana traz a onda lenta mais próxima do limiar, aumentando a frequência dos potenciais de ação e, portanto, a força de contração do músculo liso.

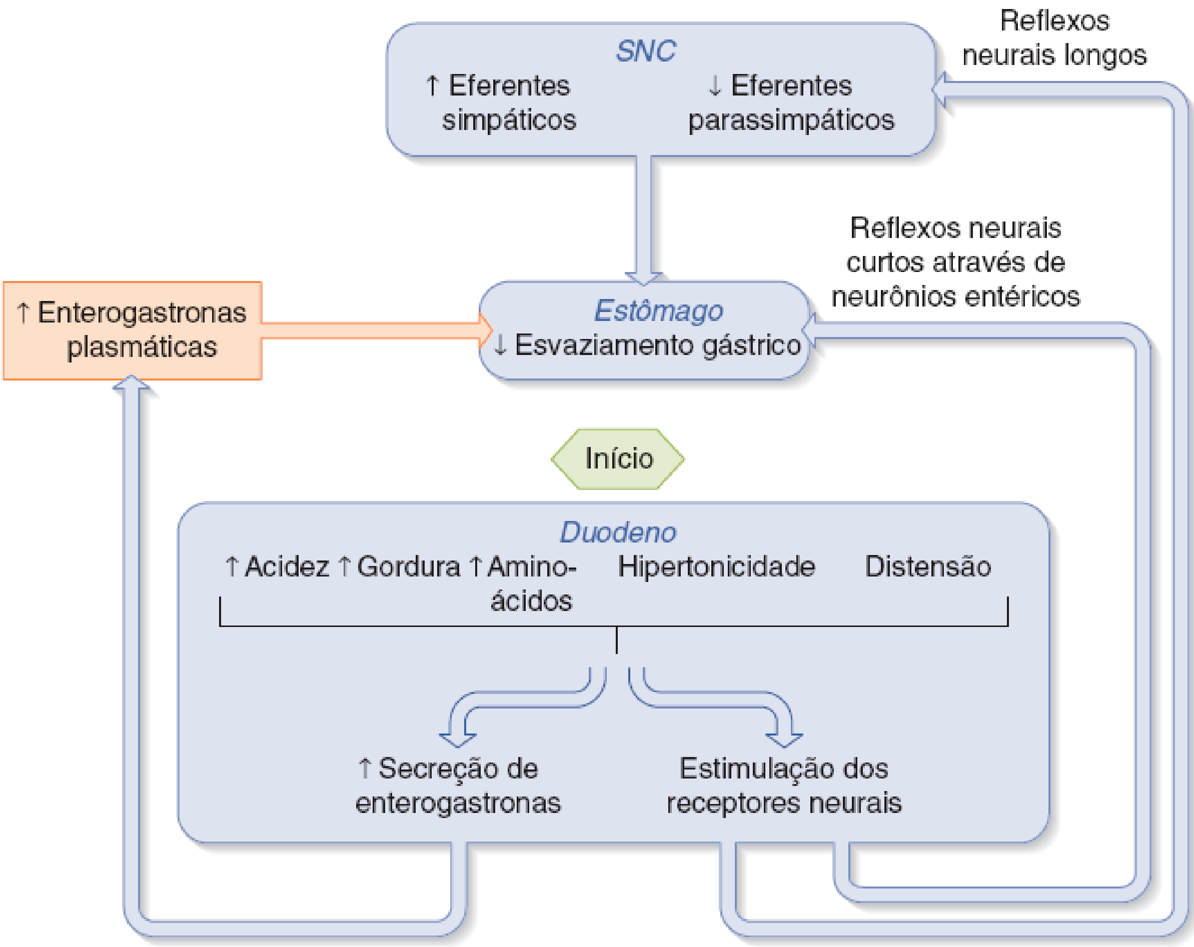


Figura 15.25 Vias da fase intestinal que inibem o esvaziamento gástrico.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O que pode ocorrer se um indivíduo cujo estômago foi retirado ingerir uma grande refeição?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Em contrapartida, o esvaziamento gástrico é *inibido* pela distensão do duodeno, pela presença de gordura, pela acidez elevada (pH baixo) ou por soluções hipertônicas no lúmen do duodeno (**Figura 15.25**). Trata-se dos mesmos fatores que inibem a secreção de ácido e pepsina no estômago. A gordura é o mais potente desses estímulos químicos. Isso impede o enchimento excessivo do duodeno. A taxa de esvaziamento gástrico tem implicações clínicas significativas, particularmente quando se considera o tipo de alimento consumido como uso de medicações orais. Uma refeição rica em gordura tende a diminuir a taxa de absorção dos fármacos orais, graças a um atraso na entrada do fármaco no intestino delgado através do músculo esfíncter do piloro.

Como já vimos, uma solução hipertônica no duodeno constitui um dos estímulos que inibem o esvaziamento gástrico. Esse reflexo impede que o líquido no duodeno se torne excessivamente hipertônico. Para isso, ele reduz a taxa de entrada do quimo e, portanto, a liberação de grandes moléculas que podem ser rapidamente degradadas em numerosas moléculas pequenas por enzimas do intestino delgado.

As fibras nervosas autônomas para o estômago podem ser ativadas pelo SNC, independentemente dos reflexos que se originam no estômago e no duodeno e podem influenciar a motilidade gástrica. Um aumento na atividade parassimpática aumenta a motilidade gástrica, enquanto um aumento da atividade simpática a diminui. Por meio dessas vias, a dor e as emoções podem alterar essa motilidade; entretanto, indivíduos diferentes exibem respostas GI distintas a estados emocionais aparentemente semelhantes.

Secreções pancreáticas

A parte exócrina do pâncreas secreta HCO_3^- e várias enzimas digestivas nos ductos que convergem para o ducto pancreático, o qual se une ao ducto colédoco do fígado, imediatamente antes de sua entrada no duodeno (ver Figura 15.6). As enzimas são secretadas por células glandulares na extremidade pancreática do sistema ductal, enquanto o HCO_3^- é secretado pelas células epiteliais que revestem os ductos (**Figura 15.26**).

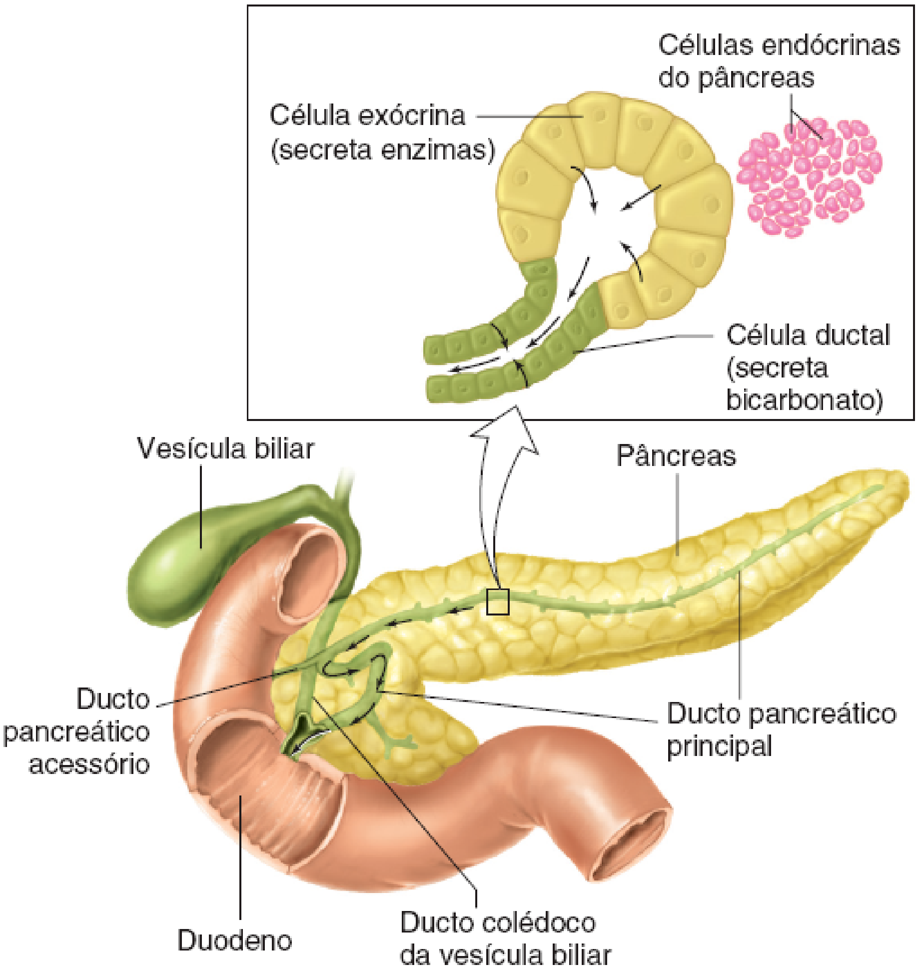


Figura 15.26 Estrutura do pâncreas. A parte exócrina secreta enzimas e HCO_3^- nos ductos pancreáticos. A parte endócrina secreta insulina, glucagon e outros hormônios no sangue.

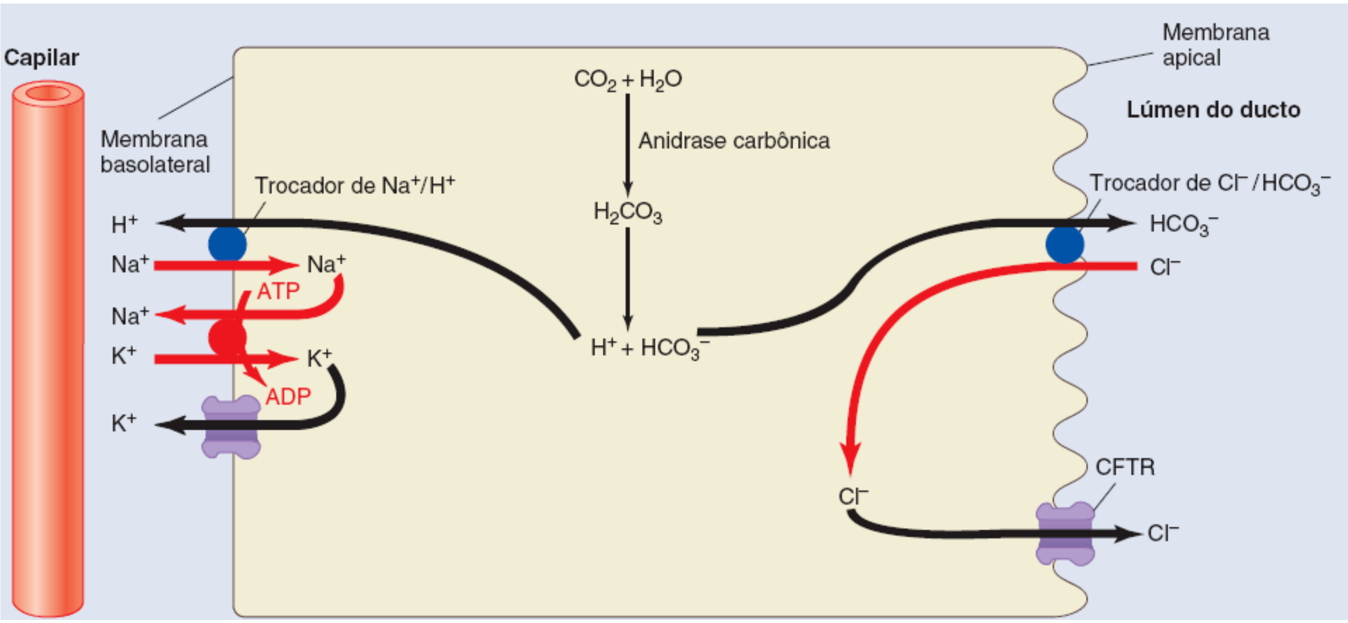


Figura 15.27 Vias de transporte de íons nas células dos ductos pancreáticos. (CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.)

As células do ducto pancreático secretam HCO_3^- (produzido a partir do CO_2 e da água) no lúmen do ducto por meio de um trocador de Cl^-/HCO_3^- da membrana apical, enquanto o H^+ produzido é trocado pelo Na^+ extracelular no lado basolateral da célula (**Figura 15.27**). O H^+ entra nos capilares pancreáticos para encontrar finalmente, no sangue da veia porta, o HCO_3^- produzido pelo estômago durante a geração do H^+ luminal (ver Figura 15.19). À semelhança de muitos sistemas de transporte, a energia para secreção de HCO_3^- é fornecida, em última análise, pelas bombas de Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral. O Cl^- normalmente não se acumula dentro da célula, visto que esses íons são reciclados no lúmen por meio do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), discutido no Capítulo 13 (ver Seção 13.1). Por meio de uma via paracelular, o Na^+ e a

água movem-se nos ductos, graças ao gradiente eletroquímico estabelecido pelo movimento do cloreto através do CFTR. Essa dependência do Cl^- explica por que as mutações no CFTR que causam ***fibrose cística*** resultam em diminuição da secreção pancreática de HCO_3^-. Além disso, a falta de um movimento normal de água para o lúmen leva a um espessamento das secreções pancreáticas, podendo resultar em obstrução dos ductos pancreáticos e lesão do pâncreas. De fato, o aspecto cístico e fibrótico (cicatriz) do pâncreas acometido foi a origem do nome dessa doença.

Quadro 15.6 **Enzimas pancreáticas.**

Enzima	Substrato	Ação
Tripsina, quimiotripsina, elastase	Proteínas	Rompem as ligações peptídicas nas proteínas para formar fragmentos peptídicos
Carboxipeptidase	Proteínas	Cliva o aminoácido terminal da extremidade carboxila da proteína
Lipase	Triglicerídios	Cliva dois ácidos graxos dos triglicerídios, formando ácidos graxos livres e monoglicerídios
Amilase	Polissacarídios	Cliva polissacarídios em maltose
Ribonuclease, desoxirribonuclease	Ácidos nucleicos	Cliva ácidos nucleicos em nucleotídios livres

As enzimas secretadas pelo pâncreas digerem gorduras, polissacarídios, proteínas e ácidos nucleicos a ácidos graxos e monoglicerídios, açúcares, aminoácidos e nucleotídios, respectivamente. O **Quadro 15.6** fornece uma lista parcial dessas enzimas e suas atividades. As enzimas proteolíticas são secretadas nas formas inativas (zimogênios), conforme descrito para o pepsinogênio no estômago, e, em seguida, são ativadas no duodeno por outras enzimas. À semelhança do pepsinogênio, a secreção de zimogênios protege as células pancreáticas da autodigestão. Uma etapa essencial nessa ativação é mediada pela **enteroquinase**, inserida nas membranas plasmáticas apicais das células epiteliais intestinais. A enteroquinase é uma enzima proteolítica que cliva um peptídio do **tripsinogênio** pancreático, formando a enzima ativa tripsina. Essa também é uma enzima proteolítica; uma vez ativada, ela passa a ativar os outros zimogênios pancreáticos por meio da clivagem de fragmentos peptídicos (**Figura 15.28**). Essa função de ativação é desempenhada além do papel da tripsina na digestão das proteínas ingeridas. As enzimas não proteolíticas secretadas pelo pâncreas (p. ex., amilase e lipase) são liberadas na forma totalmente ativa.

A secreção pancreática aumenta durante uma refeição, principalmente em consequência de sua estimulação pelos hormônios secretina e CCK (ver Quadro 15.4). A secretina é o principal estimulante da secreção de HCO_3^-, enquanto a CCK estimula principalmente a secreção enzimática.

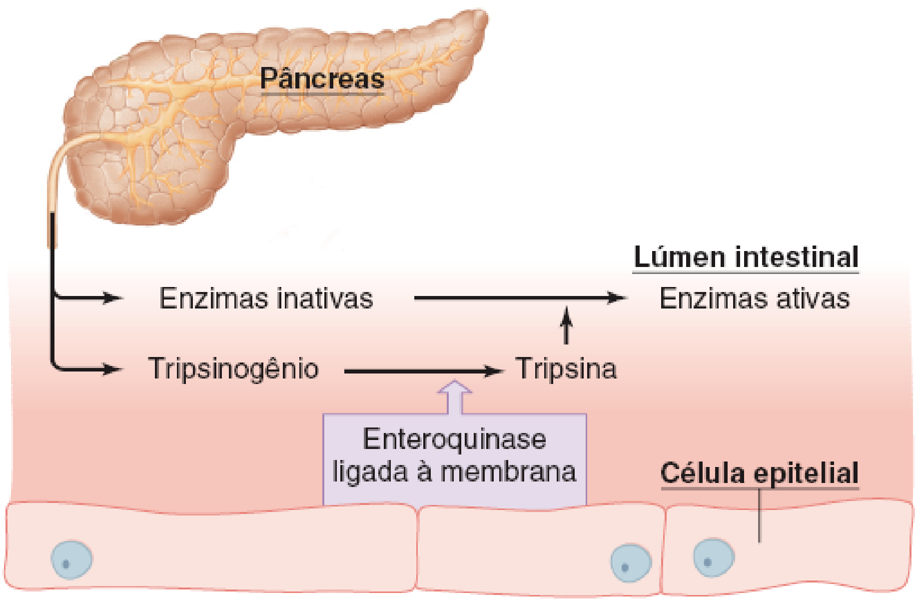


Figura 15.28 Ativação dos precursores das enzimas pancreáticas no intestino delgado.

Tendo em vista que a função do HCO_3^- pancreático consiste em neutralizar o ácido que entra no duodeno, proveniente do estômago, é apropriado que o principal estímulo para a liberação de secretina seja um aumento da acidez no duodeno (**Figura 15.29**). De maneira análoga, a CCK estimula a secreção das enzimas digestivas, incluindo aquelas envolvidas na digestão das gorduras e das proteínas, de modo que é apropriado que os estímulos para a sua liberação sejam ácidos graxos e aminoácidos no duodeno (**Figura 15.30**). O ácido e os ácidos graxos luminais também atuam sobre terminações nervosas aferentes na parede

intestinal, iniciando reflexos que atuam sobre o pâncreas para aumentar a secreção tanto das enzimas quanto do HCO_3^-. Dessa maneira, os nutrientes orgânicos no intestino delgado iniciam reflexos neurais e endócrinos que controlam as secreções envolvidas na sua própria digestão.

Embora as secreções exócrinas do pâncreas sejam controladas, em sua maioria, por estímulos que se originam da fase intestinal da digestão, os estímulos tanto cefálicos quanto gástricos também contribuem por meio dos nervos parassimpáticos para o pâncreas. Por conseguinte, o sabor do alimento ou a distensão do estômago pelo alimento levam a um aumento da secreção pancreática.

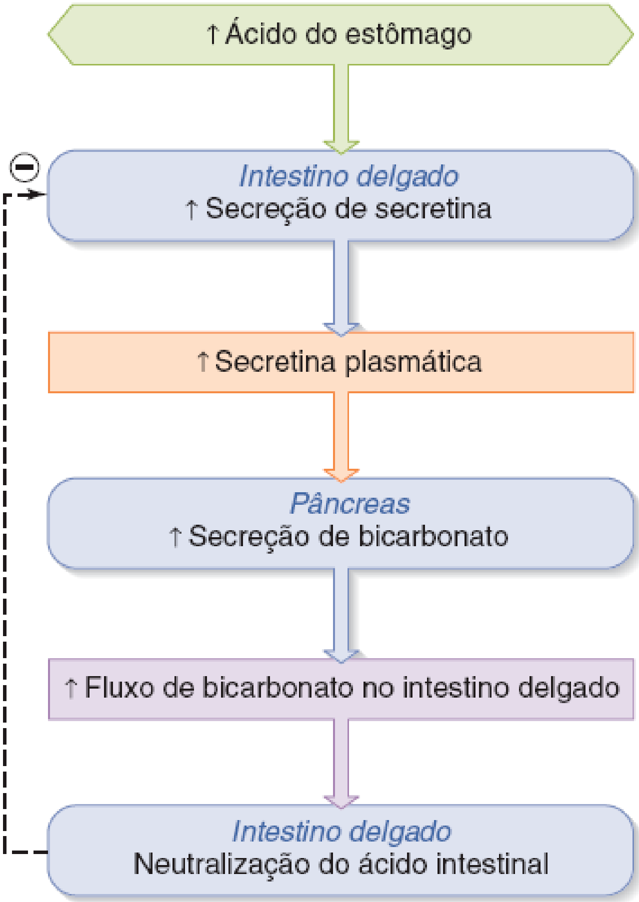


Figura 15.29 Regulação hormonal da secreção pancreática de HCO_3^-. A linha tracejada e o @ indicam que a neutralização do ácido intestinal (cpH) interrompe a secreção de secretina (retroalimentação negativa).

Formação e secreção da bile

A unidade funcional do fígado é o lóbulo hepático (**Figura 15.31**). Dentro do lóbulo, encontram-se as tríades porta, compostas de ramos do ducto biliar, das veias hepática e porta e da artéria hepática (que leva sangue oxigenado ao fígado). As substâncias absorvidas pelo intestino delgado entram no sinusoide hepático para alcançar a veia cava por meio da veia central ou para ser captados pelos hepatócitos (células hepáticas), nos quais podem ser modificados. Os hepatócitos podem livrar o corpo de substâncias por meio de sua secreção nos **canalículos biliares**, os quais convergem para formar o ducto hepático comum (ver Figura 15.6).

A bile contém seis ingredientes principais: (1) sais biliares; (2) lecitina (um fosfolipídio); (3) HCO_3^- e outros íons; (4) colesterol; (5) pigmentos biliares e pequenas quantidades de outros produtos metabólicos finais; e (6) oligoelementos. Os sais biliares e a lecitina são sintetizados no fígado e, como já vimos, ajudam a solubilizar a gordura no intestino delgado. O HCO_3^- neutraliza o ácido no duodeno, e os últimos três ingredientes representam substâncias extraídas do sangue pelo fígado e excretadas através da bile.

Os componentes digestivos mais importantes da bile são os sais biliares. Durante a digestão de uma refeição gordurosa, a maior parte dos sais biliares que entra no trato intestinal por meio da bile sofre absorção por meio de transportadores específicos acoplados ao Na^+ no íleo (o último segmento do intestino delgado). Os sais biliares absorvidos retornam por meio da veia porta ao fígado, onde são mais uma vez secretados na bile. A captação de sais biliares a partir do sangue porta nos hepatócitos é impulsionada por transporte ativo secundário acoplado ao Na^+. Essa via de reciclagem do fígado para o intestino e de volta ao fígado é conhecida como **circulação êntero-hepática** (**Figura 15.32**). Uma pequena quantidade (5%) dos sais biliares escapa dessa reciclagem e é perdida nas fezes; todavia, o fígado sintetiza novos sais biliares a partir do colesterol para reposição. Durante a digestão de uma refeição, todo o conteúdo de sais biliares do corpo pode ser reciclado várias vezes por meio da circulação êntero-hepática.

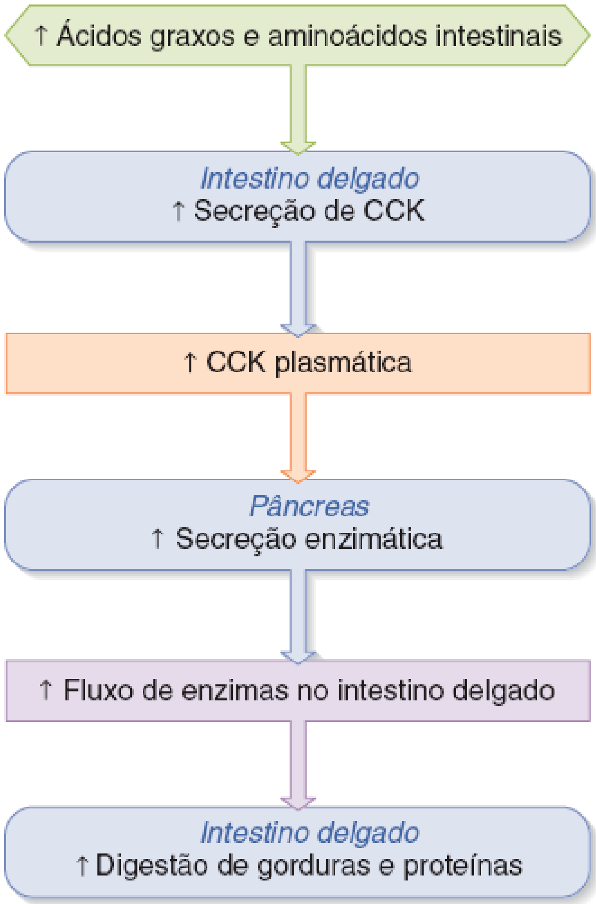


Figura 15.30 Regulação hormonal da secreção de enzimas pancreáticas.

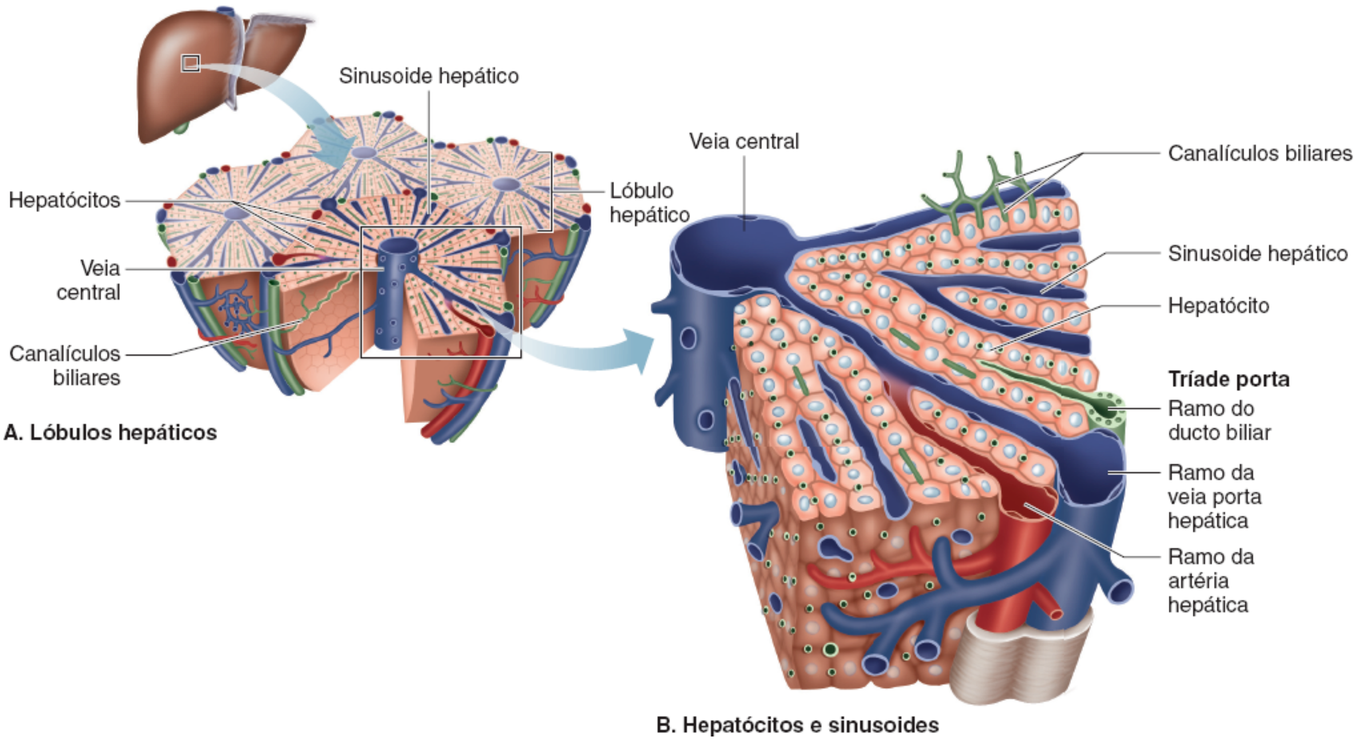


Figura 15.31 Aspecto microscópico do fígado. **A.** Os lóbulos hepáticos são as unidades funcionais do fígado. **B.** Pequeno corte do fígado, mostrando a localização dos canalículos e ductos biliares em relação ao sangue e às células hepáticas (hepatócitos). Veias porta hepáticas comunicam-se com os sinusoides hepáticos e transportam as substâncias absorvidas do intestino delgado até o fígado. Os hepatócitos captam e processam os nutrientes e outros fatores provenientes dos sinusoides hepáticos. A bile (verde) é formada pela captação de sais biliares pelos hepatócitos e pela secreção nos canalículos biliares. Por fim, as veias centrais, que estão localizadas no centro de cada lóbulo, drenam o sangue dos lóbulos para a circulação venosa sistêmica.

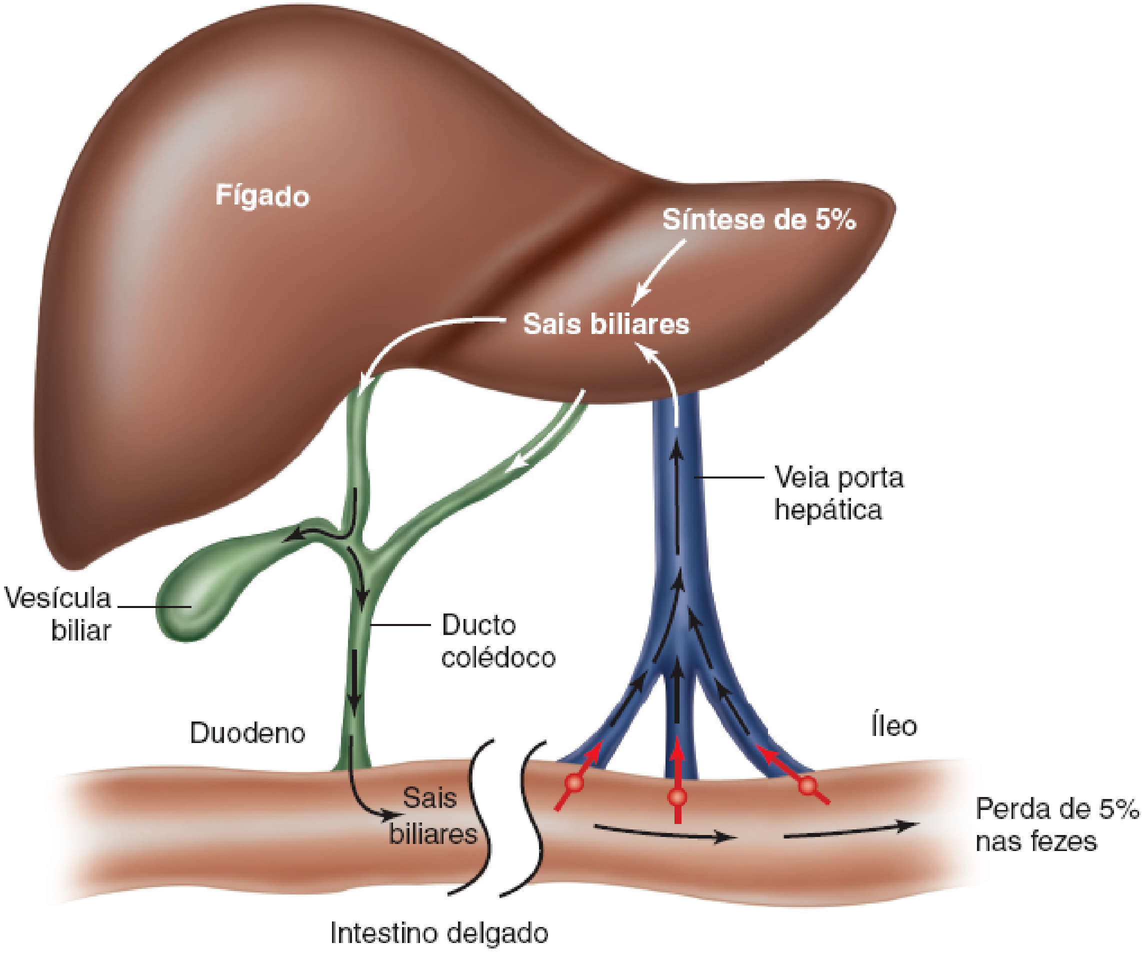


Figura 15.32 Circulação êntero-hepática dos sais biliares. Tais sais são secretados na bile (verde) e entram no duodeno por meio do ducto colédoco. Os sais biliares são reabsorvidos a partir do lúmen do íleo para o sangue porta hepático (setas vermelhas). O fígado (hepatócitos) recupera os sais biliares do sangue porta hepático. A veia porta hepática drena o sangue de todo o intestino, não apenas do íleo, conforme mostrado aqui para maior simplicidade. A quebra no intestino indica que apenas parte do intestino é mostrada.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Além da veia porta hepática, você pode citar outro sistema venoso porta e explicar o significado do termo *porta*?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Além de sintetizar sais biliares a partir do colesterol, o fígado também secreta o colesterol extraído do sangue para dentro da bile. A secreção de bile, seguida de excreção de colesterol nas fezes, constitui um dos mecanismos para manter a homeostasia do colesterol no sangue (ver Capítulo 16), além de representar o processo pelo qual alguns fármacos atuam para reduzir o colesterol. A fibra da dieta também sequestra bile e, consequentemente, reduz os níveis plasmáticos de colesterol. Isso ocorre pelo fato de os sais biliares sequestrados escaparem da circulação êntero-hepática. Por conseguinte, o fígado precisa ou sintetizar um novo colesterol ou retirá-lo do sangue, ou precisa realizar ambos os processos para produzir mais sais biliares. O colesterol é insolúvel em água, e sua solubilidade na bile é obtida por meio de sua incorporação em micelas (enquanto está na corrente sanguínea, o colesterol está incorporado nas lipoproteínas). Os cálculos biliares, que consistem em colesterol precipitado, serão discutidos no final deste capítulo.

Os **pigmentos biliares** são substâncias formadas a partir do heme da hemoglobina, quando os eritrócitos velhos ou lesionados são degradados no baço e no fígado. O pigmento biliar predominante é a **bilirrubina**, que é extraída do sangue pelos hepatócitos e secretada ativamente na bile. A bilirrubina é amarela e contribui para a cor da bile. Durante a sua passagem pelo trato intestinal, alguns dos pigmentos biliares são absorvidos no sangue e finalmente excretados na urina, conferindo à urina a sua coloração amarela. Após entrar no trato intestinal, uma certa quantidade de bilirrubina é modificada por enzimas bacterianas para formar os pigmentos marrons que conferem às fezes sua cor característica.

Os componentes da bile são secretados por dois tipos diferentes de células. Os sais biliares, o colesterol, a lecitina e os pigmentos biliares são secretados pelos hepatócitos, enquanto a maior parte da solução rica em HCO_3^- é secretada pelas células epiteliais que revestem os ductos biliares. A secreção da solução rica em HCO_3^- pelos ductos biliares, à semelhança da secreção do pâncreas, é estimulada pela secretina em resposta à presença de ácido no duodeno.

Embora a secreção biliar seja maior durante e logo após uma refeição, o fígado está sempre secretando um pouco de bile. Circundando o ducto colédoco no ponto em que ele entra no duodeno, encontra-se um anel de músculo liso, conhecido como **músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi)**. Quando esse esfíncter está fechado, a bile diluída secretada pelo fígado é desviada para a vesícula biliar. Na vesícula biliar, os componentes orgânicos da bile tornam-se concentrados à medida que uma certa quantidade de NaCl e de água sofre absorção no sangue.

Logo após o início de uma refeição gordurosa, o esfíncter de Oddi relaxa, e a vesícula biliar se contrai, descarregando a bile concentrada no duodeno. O sinal para a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter é o hormônio intestinal CCK – o que é apropriado, visto que, conforme já assinalado, a presença de gordura no duodeno constitui um importante estímulo para a liberação desse hormônio. Em virtude dessa capacidade de causar contração da vesícula biliar, a colecistina recebeu o seu nome: *chole*, “bile”; *cisto*, “vesícula”; *cinina*, “mover”. A **Figura 15.33** fornece um resumo dos fatores que controlam a entrada de bile no intestino delgado.

Intestino delgado

Secreção. Diariamente, são secretados cerca de 1.500 mℓ de líquido proveniente do sangue pelas células do intestino delgado no lúmen intestinal. Uma das causas do movimento de água (secreção) para dentro do lúmen é o fato de que o epitélio intestinal na base das vilosidades secreta diversos íons minerais – notavelmente Na^+, Cl^- e HCO_3^- – no lúmen, de modo que a água acompanha essa secreção por osmose. Essas secreções, juntamente com o muco, lubrificam a superfície do trato intestinal e ajudam a proteger as células epiteliais da lesão excessiva causada pelas enzimas digestivas presentes no lúmen. Entretanto, mesmo assim ocorre lesão dessas células, e o epitélio intestinal possui uma das maiores taxas de renovação celular em comparação com qualquer outro tecido no corpo.

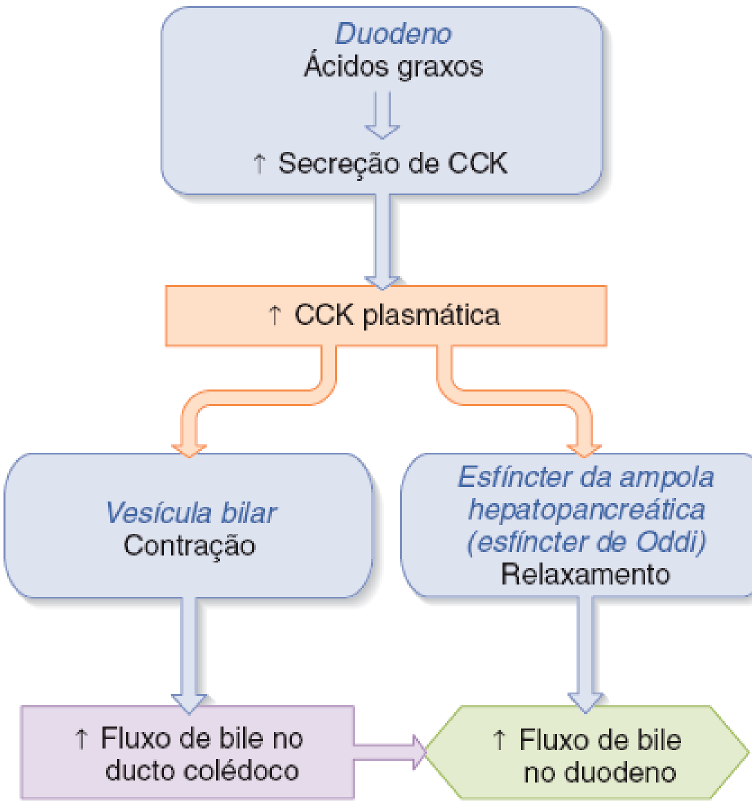


Figura 15.33 Regulação da entrada de bile no intestino delgado.

Conforme assinalado anteriormente, ocorre também movimento de água para dentro do lúmen quando o quimo proveniente do estômago, que entra no intestino delgado, é hipertônico, em virtude de uma alta concentração de solutos na refeição e da degradação das grandes moléculas pela digestão em um número muito maior de moléculas pequenas. Essa hipertonicidade provoca o movimento osmótico da água do plasma isotônico para o lúmen intestinal.

Absorção. Em condições normais, praticamente todo líquido secretado pelo intestino delgado é absorvido de volta ao sangue. Além disso, um volume muito maior de líquido, que inclui as secreções salivares, gástricas, hepáticas e pancreáticas, bem como a água ingerida, sofre absorção simultânea do lúmen intestinal para o sangue. Por conseguinte, de modo global, ocorre uma grande absorção efetiva de água a partir do intestino delgado. A absorção ocorre pelo transporte de íons, principalmente Na^+, e cotransporte de nutrientes (ver Figuras 15.8 e 15.9) do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, sendo esse processo acompanhado pela água por osmose.

Motilidade. Diferentemente das ondas peristálticas que se propagam pelo estômago, o movimento mais comum no intestino delgado durante a ingestão de uma refeição consiste em contração e relaxamento estacionários de segmentos intestinais, com pouco movimento efetivo aparente em direção ao intestino grosso (**Figura 15.34**). Cada segmento em contração tem apenas alguns centímetros de comprimento, e a contração tem uma duração de alguns segundos. O quimo presente no lúmen de um segmento em contração é forçado tanto para cima quanto para baixo do intestino. Essas contrações e relaxamentos rítmicos do intestino, conhecidas como **segmentação**, produzem divisão e subdivisão contínuas do conteúdo intestinal, misturando por completo o quimo no lúmen e colocando-o em contato com a parede intestinal.

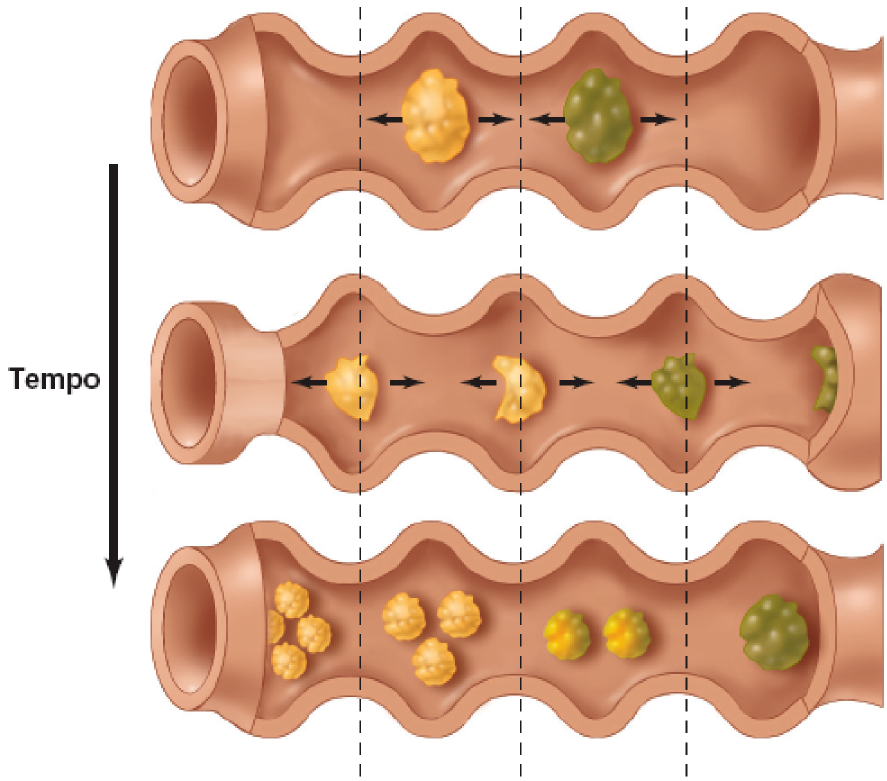


Figura 15.34 Contrações de segmentação em uma parte do intestino delgado, em que segmentos do intestino sofrem contração e relaxamento de acordo com um padrão rítmico, porém *sem* sofrer peristalse. Esse é o ritmo encontrado durante uma refeição. As linhas tracejadas são pontos de referência para visualizar os mesmos locais ao longo do intestino. À medida que as contrações ocorrem no local seguinte, o quimo é dividido cada vez mais e empurrado para trás e para frente, misturando o conteúdo luminal.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um princípio geral de fisiologia estabelece que as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras. Analisando essa figura, bem como as Figuras 15.14, 15.20, 15.21 e 15.25, forneça vários exemplos de como as funções dos sistemas nervoso e digestório são coordenadas.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Esses movimentos de segmentação são iniciados pela atividade elétrica gerada por células marca-passo na camada de músculo liso circular (ver Figura 15.4). À semelhança das ondas lentas observadas no estômago, esse ritmo elétrico básico intestinal produz oscilações no potencial de membrana do músculo liso. Se o limiar for alcançado, são deflagrados potenciais de ação que aumentam a contração muscular. A frequência da segmentação é estabelecida pela frequência do ritmo elétrico básico intestinal. Entretanto, diferentemente do estômago, que normalmente apresenta um ritmo único (três por minuto), o ritmo intestinal varia ao longo do intestino, em que cada região sucessiva apresenta uma frequência ligeiramente menor do que a região acima. Por exemplo, a segmentação no duodeno ocorre em uma frequência de cerca de 12 contrações/min, ao passo que, na última parte do íleo, a frequência é de apenas 9 contrações/min. Por conseguinte, a segmentação produz uma migração lenta do conteúdo intestinal em direção ao intestino grosso, visto que maior quantidade de quimo, em média, é forçada para o intestino, não na direção oposta.

A intensidade da segmentação pode ser alterada por hormônios, pelo sistema nervoso entérico e por nervos autônomos. A atividade parassimpática aumenta a força da contração, enquanto a estimulação simpática a diminui. Por conseguinte, os estímulos da fase cefálica, bem como os estados emocionais, podem alterar a motilidade intestinal. Assim como ocorre no estômago, esses impulsos produzem alterações na força da contração do músculo liso, porém não modificam significativamente as frequências dos ritmos elétricos básicos.

Após a absorção da maior parte de uma refeição, as contrações segmentares cessam e são substituídas por um padrão de atividade peristáltica, conhecido como **complexo mioelétrico migratório (CMM)**. Começando na parte inferior do estômago, ondas repetidas de atividade peristáltica percorrem uma distância de cerca de 60 cm do intestino delgado e, em seguida, esmorecem. O CMM seguinte começa ligeiramente mais abaixo do intestino delgado, de modo que a atividade peristáltica migra lentamente pelo intestino delgado, levando cerca de 2 horas para alcançar o intestino grosso. Quando o CMM alcançar o final do íleo, novas ondas surgirão no estômago, e o processo se repetirá.

O CMM move qualquer material não digerido que ainda esteja no intestino delgado para o intestino grosso e também impede a permanência das bactérias no intestino delgado por um tempo suficiente para que cresçam e se multipliquem excessivamente. Em doenças que se caracterizam por um CMM aberrante, a proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado pode tornar-se um problema significativo. Com a chegada de uma refeição no estômago, o CMM cessa rapidamente no intestino e é substituído pela segmentação.

Acredita-se que o CMM seja iniciado por um aumento na concentração plasmática do hormônio intestinal, a **motilina**. A alimentação inibe a liberação de motilina. A motilina estimula os CMM por meio do sistema nervoso entérico e do sistema nervoso autônomo.

Intestino grosso

Anatomia e função. O intestino grosso é um tubo de cerca de 6,5 cm de diâmetro e de cerca de 1,5 m de comprimento. Embora o intestino grosso tenha um diâmetro maior do que o intestino delgado, a sua área de superfície epitelial é muito menor, visto que o intestino grosso é mais curto do que o delgado, sua superfície não é contorcida e sua mucosa carece das vilosidades encontradas no intestino delgado (ver Figura 15.4). A primeira parte do intestino grosso é o **ceco**. Um esfíncter situado entre o íleo e o ceco é denominado **papila ileal** (ou **válvula ileocecal**), composto principalmente de músculo liso circular inervado por nervos simpáticos. O músculo circular se contrai com a distensão do cólon e limita o movimento do conteúdo colônico de volta ao íleo. Isso impede que as bactérias do intestino grosso colonizem a parte final do intestino delgado. O **apêndice** é uma pequena projeção digitiforme que se estende a partir do ceco e que pode participar na função imune, embora não seja essencial (**Figura 15.35**). O **cólon** consiste em três segmentos relativamente lineares – o cólon ascendente, o cólon transverso e o cólon descendente. A parte terminal do cólon descendente tem o formato de um S, formando o cólon sigmoide, o qual deságua em um segmento relativamente reto do intestino grosso, o reto, que termina no ânus.

A principal função do intestino grosso consiste em armazenar e concentrar o material fecal antes da defecação. As secreções do intestino grosso são escassas, não possuem enzimas digestivas e consistem principalmente em muco e líquido contendo HCO_3^- e K^1.

Cerca de 1.500 mℓ de quimo entram diariamente no intestino grosso a partir do intestino delgado. Esse material provém, em grande parte, das secreções da parte inferior do intestino delgado, visto que a maior parte do alimento ingerido sofre absorção antes de alcançar o intestino grosso. A absorção de líquido pelo intestino grosso é normalmente responsável por apenas uma pequena fração do líquido absorvido pelo tubo GI diariamente.

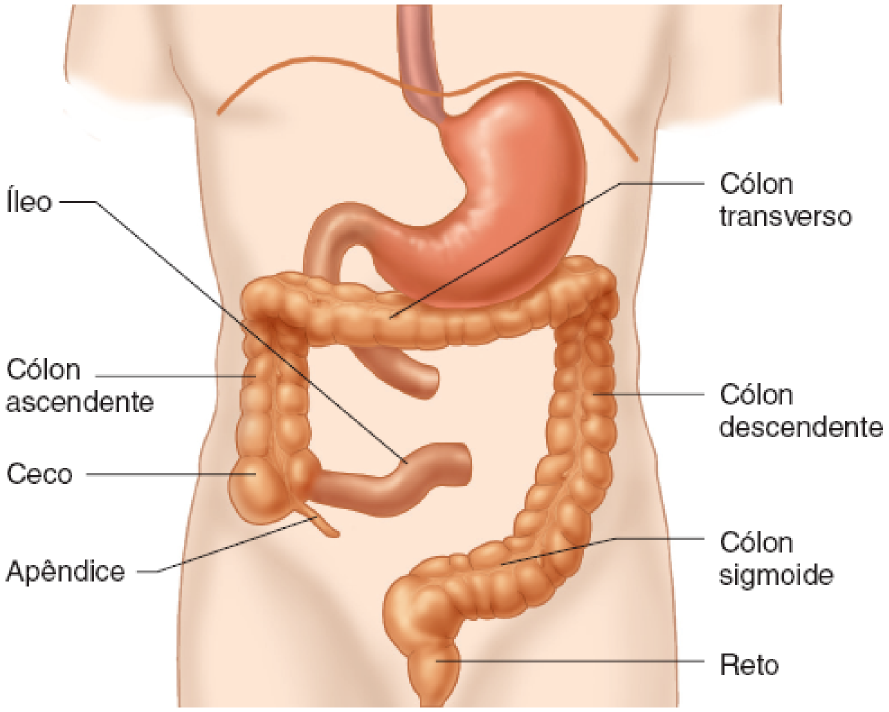


Figura 15.35 Segmentos do intestino grosso. (A maior parte do intestino delgado foi removida; parte do íleo é mostrada para indicar onde o intestino grosso se conecta com o intestino delgado.)

O principal processo absortivo no intestino grosso é o transporte ativo de Na^+ do lúmen para o líquido extracelular, acompanhado de absorção osmótica de água. Se o material fecal permanecer no intestino grosso por um longo período, quase toda a água é absorvida, deixando bolas de fezes endurecidas. Em condições normais, existe um movimento efetivo de K^1 do sangue para o lúmen do intestino grosso. Pode ocorrer depleção grave do potássio corporal total quando grandes volumes de líquido são excretados nas fezes. Existe também um movimento efetivo de HCO_3^- no lúmen, acoplado à absorção de Cl^- a partir dele, e a perda desse HCO_3^- (uma base) em pacientes com diarreia prolongada pode causar acidose metabólica (ver Capítulo 14).

O intestino grosso também absorve parte dos produtos formados pelas bactérias que colonizam essa região. Sabe-se agora que as bactérias colônicas têm uma contribuição metabólica vital para a saúde. Por exemplo, alguns polissacarídios não digeridos (fibras) são convertidos em ácidos graxos de cadeia curta pelas bactérias no intestino grosso e absorvidos no sangue. Evidências recentes sugerem que esses ácidos graxos podem desempenhar funções importantes na imunidade e na saúde cardiovascular. O HCO_3^- secretado pelo intestino grosso ajuda a neutralizar a acidez aumentada em consequência da formação desses ácidos graxos. Essas bactérias também produzem pequenas quantidades de vitaminas, particularmente a vitamina K, para absorção pelo sangue. Embora essa fonte de vitaminas geralmente só forneça uma pequena parte das necessidades diárias normais, pode ter uma contribuição significativa quando o aporte dietético de vitaminas é baixo.

Outros produtos bacterianos incluem gases (**flatos**), que consistem em uma mistura de nitrogênio e dióxido de carbono, com pequenas quantidades dos gases hidrogênio, metano e sulfeto de hidrogênio. A fermentação bacteriana dos polissacarídios não digeridos produz esses gases no cólon (exceto pelo nitrogênio, que provém do ar deglutido), em uma taxa de cerca de 400 a 70 mℓ/dia. Certos alimentos (p. ex., o feijão) contêm grandes quantidades de carboidratos que não podem ser digeridos pelas enzimas intestinais, mas são prontamente metabolizados pelas bactérias no intestino grosso, produzindo grandes quantidades de gás.

Motilidade e defecação. As contrações do músculo liso circular no intestino grosso produzem um movimento de segmentação com um ritmo consideravelmente mais lento (um a cada 30 minutos) do que aquele observado no intestino delgado. Graças à propulsão lenta do conteúdo do intestino grosso, o material proveniente do intestino delgado que entra no intestino grosso permanece em torno de 18 a 24 horas. Isso representa um tempo suficiente para o crescimento e a multiplicação das bactérias. Três a 4 vezes/dia, geralmente depois de uma refeição, uma onda de contração intensa, conhecida como **movimento de massa**, propaga-se rapidamente ao longo do segmento transverso do intestino grosso em direção ao reto. O intestino grosso é inervado por nervos parassimpáticos e simpáticos. Os impulsos parassimpáticos aumentam as contrações de segmentação, enquanto os impulsos simpáticos diminuem as contrações colônicas.

A ânus, saída do reto, permanece normalmente fechado pelo **músculo esfíncter interno do ânus**, composto de músculo liso, e pelo **músculo esfíncter externo do ânus**, composto de músculo esquelético sob controle voluntário. A distensão súbita das paredes do reto produzida pelo movimento de massa do material fecal para dentro dele inicia o **reflexo de defecação**, mediado neuralmente. A necessidade consciente de defecar, mediada por mecanorreceptores, acompanha a distensão do reto. A resposta reflexa consiste em uma contração do reto e relaxamento do músculo esfíncter interno do ânus, porém em *contração* do músculo esfíncter externo do ânus (inicialmente) e aumento da motilidade no cólon sigmoide. Por fim, uma pressão é alcançada no reto, que desencadeia o *relaxamento* reflexo do músculo esfíncter externo do ânus, permitindo a expulsão das fezes.

Entretanto, por meio de vias descendentes para os nervos simpáticos que inervam o músculo esfíncter externo do ânus, os centros encefálicos podem sobrepujar os sinais reflexos que finalmente relaxariam o esfíncter, mantendo, assim, o esfíncter externo fechado e permitindo ao indivíduo adiar a defecação. Nesse caso, a distensão prolongada do reto inicia um movimento inverso, impulsionando o conteúdo retal de volta ao cólon sigmoide. Em seguida, a necessidade de defecar desaparece até que o próximo movimento de massa propulsione mais fezes para dentro do reto, aumentando o seu volume e iniciando novamente o reflexo de defecação. O controle voluntário do músculo esfíncter externo do ânus é aprendido durante a infância. Lesão da medula espinal pode levar a uma perda do controle voluntário sobre a defecação.

A defecação é normalmente auxiliada por uma respiração profunda, seguida de fechamento da glote e contração dos músculos abdominais e torácicos, produzindo uma elevação da pressão abdominal, que é transmitida para o conteúdo do intestino grosso e do reto. Essa manobra (denominada manobra de Valsalva) também provoca elevação da pressão intratorácica, que leva a um aumento transitório da pressão arterial, seguido de redução da pressão à medida que o retorno venoso ao coração diminui. As alterações cardiovasculares que resultam do esforço excessivo durante a defecação podem, em raros casos, precipitar um acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio, particularmente nos indivíduos idosos com constipação intestinal e que apresentam doença cardiovascular.

15.6 Fisiopatologia do sistema digestóriox

A seguir, são fornecidos alguns exemplos comuns de distúrbios da função do sistema digestório.

Úlceras

Tendo em vista a alta concentração de ácido e de pepsina secretados pelo estômago, é natural imaginar por que o estômago não se autodigere. Vários fatores protegem as paredes do estômago contra sua digestão. (1) A superfície da mucosa é revestida por

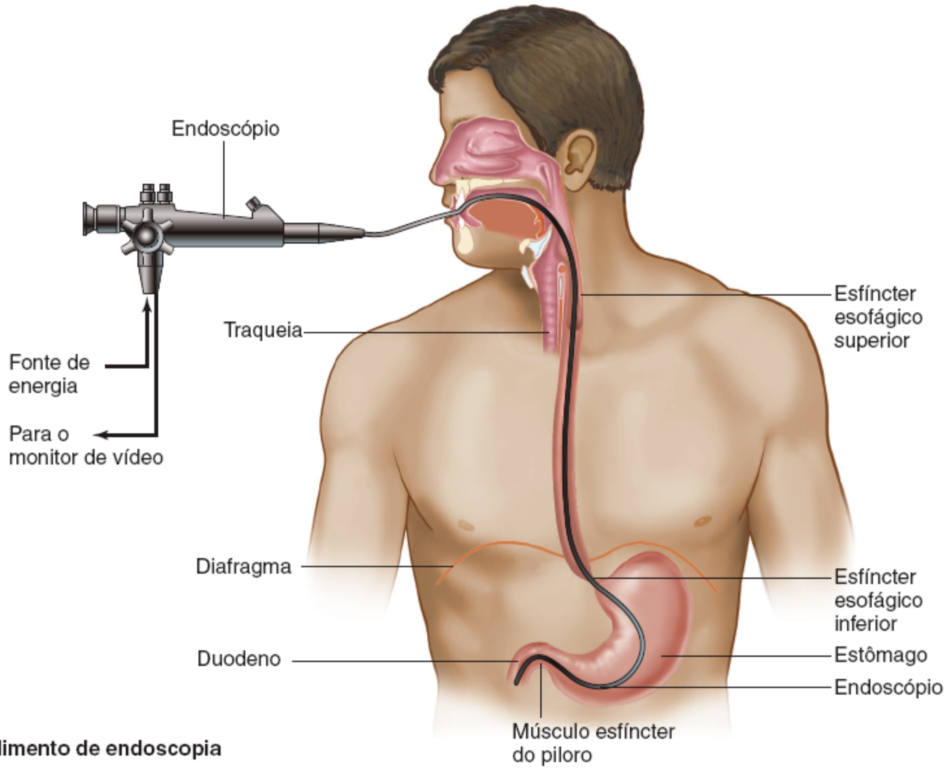
células que secretam um muco ligeiramente alcalino, o qual forma uma fina camada sobre a superfície luminal. Tanto o conteúdo proteico do muco quanto sua alcalinidade neutralizam o H^+ na área imediata do epitélio. Dessa maneira, o muco forma uma barreira química entre o conteúdo altamente ácido do lúmen e a superfície celular. (2) As zônulas de oclusão (junções firmes) entre as células epiteliais que revestem o estômago restringem a difusão de H^+ nos tecidos subjacentes. (3) As células epiteliais lesionadas são substituídas, dentro de poucos dias, por novas células que surgem a partir da divisão de células dentro das fovéolas gástricas.

Algumas vezes, esses mecanismos protetores podem ser inadequados, podendo haver desenvolvimento de erosões (***úlceras***) da superfície gástrica. Podem ocorrer úlceras não apenas no estômago, mas também na parte inferior do esôfago e no duodeno. Na verdade, as úlceras duodenais são cerca de 10 vezes mais frequentes do que as úlceras gástricas, acometendo cerca de 10% da população norte-americana. A lesão dos vasos sanguíneos nos tecidos subjacentes à úlcera pode causar sangramento no lúmen gastrintestinal (**Figura 15.36**). Em certas ocasiões, a úlcera pode penetrar em toda a parede, resultando em extravasamento do conteúdo luminal na cavidade abdominal. O endoscópio é um aparelho utilizado para estabelecer o diagnóstico das úlceras gástricas e duodenais (ver Figura 15.36). Utiliza uma tecnologia de fibra óptica ou vídeo para a visualização direta da mucosa gástrica e duodenal em um procedimento denominado ***endoscopia***. Além disso, o endoscopista pode aplicar tratamentos locais e obter amostras de tecido (***biopsia***) durante a endoscopia alta. Podem ser utilizados dispositivos semelhantes para a visualização do cólon (***sigmoidoscopia*** ou ***colonoscopia*** flexíveis).

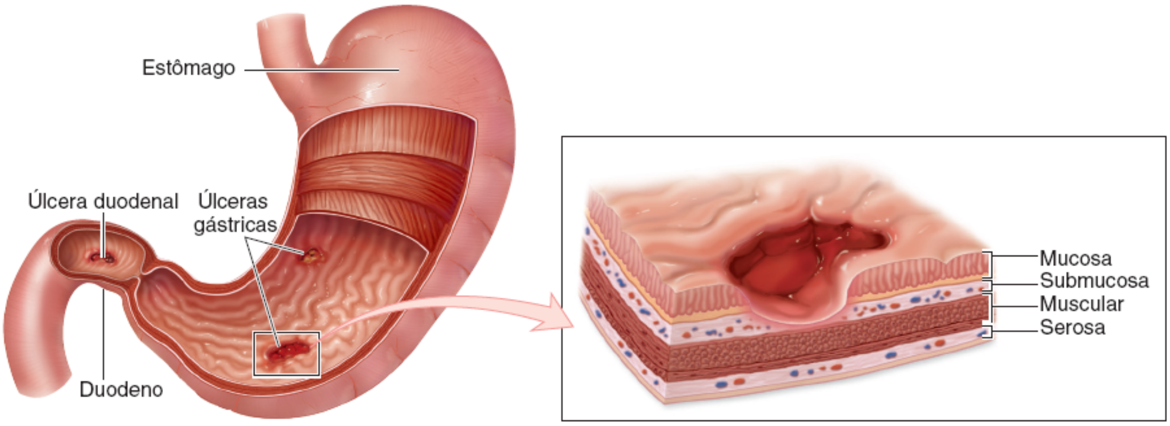
A formação de úlceras envolve a ruptura da barreira mucosa e a exposição do tecido subjacente à ação erosiva do ácido e da pepsina, porém nem sempre fica evidente o que produz a lesão inicial da barreira. Embora o ácido seja essencial para a formação de uma úlcera, ele não constitui necessariamente o fator principal; muitos pacientes com úlceras apresentam taxas normais ou até mesmo subnormais de secreção ácida.

Muitos fatores, incluindo suscetibilidade genética, fármacos, álcool, sais biliares e secreção excessiva de ácido e de pepsina, podem contribuir para a formação de úlceras. Entretanto, um importante fator consiste na presença de uma bactéria, *Helicobacter pylori*, encontrada no estômago de muitos pacientes com úlceras ou ***gastrite*** (inflamação das paredes do estômago). A supressão dessas bactérias com antibióticos ajuda habitualmente na cicatrização da mucosa lesionada.

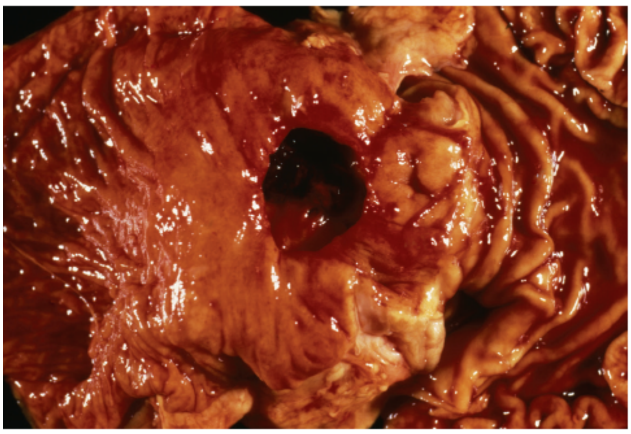
Uma vez formada a úlcera, a inibição da secreção ácida pode remover a irritação constante e possibilitar sua cicatrização. Duas classes de fármacos atuam como potentes inibidores da secreção de ácido. Uma classe de inibidores atua ao bloquear um tipo específico de receptores de histamina (H_2) encontrado nas células parietais, o qual estimula a secreção de ácido. A **cimetidina** é um exemplo de um antagonista dos receptores H_2 comumente utilizado. A segunda classe de fármacos inibe diretamente a bomba de H^+/K^+–ATPase nas células parietais. O ***omeprazol*** e o ***lansoprazol*** são exemplos desses denominados inibidores da bomba de prótons.



A. Procedimento de endoscopia



B. Localizações comuns das úlceras gástricas e duodenais



C. Úlcera gástrica perfurada

Figura 15.36 A. Videoendoscopia do tubo GI superior. O médico introduz o endoscópio através da boca (ou do nariz), passando pelo esôfago e estômago para alcançar o duodeno. A mucosa é iluminada por uma fonte luminosa na extremidade do endoscópio. A extremidade também possui um *chip* de vídeo em miniatura, que transmite imagens através do endoscópio para um gravador de vídeo. Podem ser aplicados tratamentos locais, e podem-se obter pequenas amostras de tecido (biopsia) com o endoscópio. As versões mais antigas desse aparelho utilizavam uma tecnologia de fibra óptica. **B** e **C.** Ilustração e fotografia da localização e da aparência típicas de úlceras gástricas e duodenais.

Apesar das opiniões populares, a contribuição do estresse na produção de úlceras ainda não está esclarecida. Entretanto, uma vez formada a úlcera, o estresse emocional pode agravá-la, aumentando a secreção de ácido e diminuindo o apetite e a ingestão de alimentos.

Vômitos

O vômito é a expulsão forçada do conteúdo do estômago e do trato intestinal alto pela boca. À semelhança da deglutição, o vômito é um reflexo complexo, coordenado por uma região localizada no bulbo do tronco encefálico, conhecida como **centro do vômito (emético)**. Os impulsos neurais para esse centro, provenientes de receptores existentes em muitas regiões diferentes do corpo, podem iniciar o reflexo do vômito. Por exemplo, distensão excessiva do estômago ou do intestino delgado, várias substâncias que atuam sobre os quimiorreceptores na parede intestinal ou no encéfalo, aumento de pressão dentro do crânio, movimentos de rotação da cabeça (cinetose), dor intensa e estímulos táteis aplicados à parte posterior da garganta são fatores que podem desencadear o vômito. A **área postrema** é um núcleo no bulbo localizado fora da barreira hematencefálica, o qual é sensível a toxinas presentes no sangue, iniciando, assim, o vômito. Existem muitas substâncias químicas, conhecidas como ***eméticos***, que podem estimular o vômito por meio de receptores presentes no estômago, no duodeno ou no encéfalo.

Qual é o valor adaptativo desse reflexo? Naturalmente, a remoção de substâncias tóxicas ingeridas antes que possam ser absorvidas é benéfica. Além disso, as náuseas que habitualmente acompanham o vômito podem ter o valor adaptativo de condicionar o indivíduo a evitar a futura ingestão de alimentos contendo essas substâncias tóxicas. Ainda não foi esclarecido por que outros tipos de estímulos, como os que produzem cinetose, tornaram-se ligados ao centro do vômito.

O vômito é habitualmente precedido de aumento da salivação, sudorese, aumento da frequência cardíaca, palidez e náuseas. Os eventos que levam ao vômito começam com uma respiração profunda, fechamento da glote e elevação do palato mole. Em seguida, ocorre contração dos músculos abdominais, elevando, assim, a pressão abdominal, transmitida para o conteúdo gástrico. O esfíncter esofágico inferior relaxa, e a pressão abdominal elevada força o conteúdo do estômago para dentro do esôfago. Essa sequência inicial de eventos, que pode ocorrer repetidamente sem expulsão pela boca, é conhecida como ***ânsia de vômito***. Ocorre vômito quando as contrações abdominais se tornam tão fortes que o aumento da pressão intratorácica força o conteúdo do esôfago através do esfíncter esofágico superior.

O vômito também é acompanhado de fortes contrações na parte superior no intestino delgado – contrações que tendem a forçar parte do conteúdo intestinal de volta ao estômago para sua expulsão. Por conseguinte, pode-se verificar a presença de alguma bile no vômito.

O vômito excessivo pode levar a grandes perdas de água e íons que normalmente seriam absorvidos no intestino delgado. Isso pode resultar em desidratação grave, distúrbio do balanço dos íons do corpo e problemas circulatórios devidos à diminuição do volume plasmático. A perda de ácido com o vômito resulta em alcalose metabólica (ver Capítulo 14, Seção 14.20). Dispõe-se de uma variedade de fármacos antieméticos de ação central capazes de suprimir o vômito.

Cálculos biliares

Conforme descrito anteriormente, a bile contém não apenas sais biliares, mas também colesterol e fosfolipídios, os quais são insolúveis em água e são mantidos na bile em forma solúvel como micelas. Quando a concentração de colesterol na bile torna-se alta em relação às concentrações de fosfolipídios e sais biliares, o colesterol se cristaliza fora da solução, formando ***cálculos biliares***. Isso pode ocorrer se o fígado secretar quantidades excessivas de colesterol ou se o colesterol se tornar excessivamente concentrado na vesícula biliar, em consequência da absorção de íons e água. Embora os cálculos biliares de colesterol sejam aqueles encontrados com mais frequência no mundo ocidental, a precipitação de pigmentos biliares também pode ser responsável, em certas ocasiões, pela formação de cálculos biliares.

Se um cálculo biliar for pequeno, ele poderá passar pelo ducto colédoco e alcançar o intestino, sem causar nenhuma complicação. Por outro lado, um cálculo maior pode se alojar na abertura da vesícula biliar, causando espasmos contráteis dolorosos do músculo liso. Surge uma complicação mais grave quando um cálculo biliar se aloja no ducto colédoco, impedindo, assim, a entrada de bile no intestino. Uma acentuada diminuição da bile pode diminuir a digestão e a absorção das gorduras. Além disso, pode ocorrer comprometimento na absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, K e E, levando, por exemplo, a problemas de coagulação (deficiência de vitamina K) e à má absorção de Ca^{2+} (em virtude de deficiência de vitamina D). A gordura que não é absorvida entra no intestino grosso e aparece finalmente nas fezes (uma condição conhecida como ***esteatorreia***). Além disso, as bactérias no intestino grosso convertem parte dessa gordura em derivados de ácidos graxos, os quais alteram os movimentos de íons e água, levando a um fluxo efetivo de líquido para dentro do intestino grosso. O resultado consiste em diarreia e perda de líquidos e nutrientes.

Como o ducto do pâncreas une-se ao ducto colédoco imediatamente antes de sua entrada no duodeno, o alojamento de um cálculo nesse local impede ou limita a entrada das secreções, *tanto* biliares *quanto* pancreáticas, no intestino. Isso resulta em incapacidade de neutralizar o ácido e digerir adequadamente a maioria dos nutrientes orgânicos, não apenas a gordura. O resultado final consiste em graves deficiências nutricionais.

A produção de uma pressão muito elevada no ducto colédoco bloqueado é transmitida de volta ao fígado, interferindo ainda mais na secreção de bile. Em consequência, a bilirrubina, que normalmente é secretada na bile pela sua captação a partir do sangue no fígado, acumula-se no sangue e difunde-se nos tecidos, produzindo uma coloração amarelada da pele e dos olhos, conhecida como ***icterícia***.

Embora possa haver necessidade de cirurgia para a retirada de uma vesícula biliar inflamada (***colecistectomia***) ou dos cálculos de um ducto obstruído, as técnicas mais recentes utilizam fármacos para dissolver os cálculos biliares. Os pacientes que

foram submetidos à colecistectomia ainda produzem bile e a transportam até o intestino delgado pelo ducto biliar. Por conseguinte, a digestão e a absorção de gorduras podem ser mantidas, porém a secreção de bile e a ingestão de gordura na dieta não estão mais acopladas. Em consequência, as refeições gordurosas e volumosas são difíceis de digerir, graças à ausência de um grande reservatório de bile normalmente liberado da vesícula biliar em resposta à CCK. Em geral, aconselha-se uma dieta com baixo teor de gordura.

Intolerância à lactose

A lactose constitui o principal carboidrato do leite. Essa substância não pode ser absorvida diretamente, precisando inicialmente ser digerida em seus componentes, a glicose e a galactose, prontamente absorvidos por transporte ativo secundário e difusão facilitada. A lactose é um dissacarídio e é digerida pela enzima **lactase**, inserida nas membranas plasmáticas apicais das células epiteliais intestinais. Em geral, a lactase está presente ao nascimento e permite ao lactente digerir a lactose presente no leite materno. Como a única fonte nutricional de lactose é o leite e seus derivados, todos os mamíferos – incluindo a maioria dos seres humanos – perdem a capacidade de digerir esse dissacarídio por ocasião do desmame. Com exceção de pessoas descendentes de algumas regiões do mundo – notavelmente as do norte da Europa e partes da África Central –, a maioria das pessoas sofre um declínio parcial ou total na produção de lactase, que começa em torno dos 2 anos de idade. Isso leva à ***intolerância à lactose*** – uma condição normal caracterizada pela incapacidade de digerir por completo a lactose, de modo que a sua concentração permanece elevada no intestino delgado após sua ingestão. As hipóteses atuais sobre o motivo pelo qual certas populações de pessoas mantiveram a capacidade de expressar a lactase estão relacionadas com uma mutação na região reguladora do gene da lactase, que ocorreu aproximadamente na época em que certos grupos de seres humanos neolíticos domesticaram o gado, o que passou a constituir uma fonte alimentar.

Como a absorção de água requer a absorção prévia de solutos para proporcionar um gradiente osmótico, a lactose não absorvida em indivíduos com intolerância à lactose impede a absorção de parte da água. Esse líquido contendo lactose passa para o intestino grosso, onde as bactérias digerem a lactose. Em seguida, metabolizam os monossacarídios liberados, produzindo grandes quantidades de gases (que distendem o cólon, gerando dor) e ácidos graxos de cadeia curta, os quais causam movimento de líquido no lúmen do intestino grosso, provocando diarreia. A resposta à ingestão de leite ou de derivados do leite por adultos cujos níveis de lactase estão diminuídos varia desde um leve desconforto até diarreia intensa desidratante, de acordo com a quantidade de leite e derivados ingeridos e a quantidade de lactase presente no intestino. O indivíduo pode evitar esses sintomas ao consumir leite cuja lactose foi pré-digerida com a adição da enzima lactase ou o uso de comprimidos contendo lactase juntamente com o leite.

Constipação intestinal e diarreia

Muitos indivíduos têm uma crença errônea de que, a não ser que tenham uma evacuação intestinal todos os dias, a absorção de substâncias "tóxicas" do material fecal presente no intestino grosso irá de algum modo envenená-los. As tentativas de identificar esses agentes tóxicos no sangue após períodos prolongados de retenção fecal não tiveram sucesso, e parece não haver nenhuma necessidade fisiológica de evacuações intestinais a intervalos frequentes. Isso reforça um aspecto assinalado anteriormente neste capítulo de que a contribuição do tubo GI na eliminação de produtos de degradação é habitualmente pequena em comparação com os pulmões e os rins. Qualquer intervalo que mantenha um indivíduo em um estado confortável é fisiologicamente adequado, quer isso signifique uma evacuação intestinal depois de cada refeição, quer 1 vez/dia, quer apenas 1 vez/semana.

Por outro lado, alguns sintomas – cefaleia, perda do apetite, náuseas e distensão abdominal – podem surgir quando não ocorre defecação por vários dias ou mais, dependendo do indivíduo. Esses sintomas de ***constipação intestinal*** não são causados por toxinas, mas pela distensão do reto. Quanto mais tempo o material fecal permanece no intestino grosso, maior a quantidade de água absorvida, e mais duras e secas tornam-se as fezes, tornando a defecação mais difícil e, algumas vezes, dolorosa.

A diminuição da motilidade do intestino grosso constitui o principal fator que causa constipação intestinal. Isso ocorre frequentemente no indivíduo idoso, pode resultar de lesão do sistema nervoso entérico do cólon ou de estresse emocional.

A distensão é um dos fatores que aumentam a motilidade do intestino delgado – opondo-se, portanto, ao desenvolvimento de constipação intestinal. Conforme assinalado anteriormente, as fibras da dieta (celulose e outros polissacarídios complexos) não são digeridas pelas enzimas do intestino delgado e passam para o intestino grosso, onde seu volume provoca distensão e, portanto, aumenta a motilidade. O farelo, a maioria das frutas e os vegetais são exemplos de alimentos que apresentam um teor relativamente alto de fibras.

Os ***laxantes***, ou seja, agentes que aumentam a frequência ou a facilidade da defecação, atuam por uma variedade de mecanismos. A fibra fornece um laxante natural. Alguns laxantes, como o óleo mineral, simplesmente lubrificam as fezes, tornando a defecação mais fácil e menos dolorosa. Outros contêm sais de magnésio e de alumínio, os quais são pouco absorvidos e, portanto, levam à retenção de água no trato intestinal. Outros ainda, como o óleo de rícino, estimulam a motilidade do cólon e inibem o transporte de íons através da parede, resultando em diminuição da absorção de água.

O uso excessivo de laxantes na tentativa de manter uma noção preconcebida de regularidade leva a uma diminuição da responsividade do intestino grosso aos sinais normais de promoção da defecação. Nesses casos, pode ocorrer um longo período

sem defecação após a interrupção do uso de laxantes, parecendo confirmar a necessidade de utilizar os laxantes para promover a regularidade.

A ***diarreia*** caracteriza-se por fezes volumosas, frequentes e aquosas, podendo resultar de uma diminuição da absorção de líquidos, de um aumento da secreção de líquidos ou de ambos. O aumento da motilidade que acompanha a diarreia provavelmente não é responsável pela maioria dos casos de diarreia (ao diminuir o tempo disponível para a absorção de líquidos), porém resulta da distensão produzida pelo aumento do líquido luminal.

Várias doenças bacterianas, virais e por protozoários do trato intestinal causam diarreia secretora. O ***cólera***, endêmico em muitas partes do mundo, é causado por uma bactéria que libera uma toxina estimuladora da produção de AMP cíclico nas células secretoras, na base das vilosidades intestinais. Isso leva a um aumento na frequência de abertura dos canais de Cl^- na membrana apical e, portanto, à secreção aumentada de Cl^-. Ocorre um fluxo osmótico concomitante de água para dentro do lúmen intestinal, resultando em diarreia maciça, que pode ameaçar a vida do indivíduo graças à desidratação e à diminuição do volume sanguíneo que leva ao choque circulatório. A perda de íons e de água por essa forma grave de diarreia pode ser compensada pela ingestão de uma solução simples contendo sal e glicose. A absorção ativa desses solutos é acompanhada de absorção de água, com consequente reposição do líquido perdido pela diarreia. A ***diarreia do viajante***, produzida por várias espécies de bactérias, provoca uma diarreia secretora que ocorre pelo mesmo mecanismo da bactéria do cólera, porém habitualmente menos grave.

Além da diminuição do volume sanguíneo por causa da perda de íons e água, outras consequências da diarreia grave incluem depleção de K^1 e acidose metabólica (ver Capítulo 14, Seção 14.20), graças à perda fecal excessiva de K^1 e de HCO_3^-, respectivamente.

RESUMO

Visão geral do sistema digestório

I. O sistema digestório transfere nutrientes orgânicos digeridos, minerais e água do meio externo para o meio interno. Os quatro principais processos utilizados para realizar essa função são a digestão, a secreção, a absorção e a motilidade.
   a. O sistema funciona para aumentar ao máximo a absorção da maioria dos nutrientes, não para regular a quantidade absorvida.
   b. O sistema não faz nenhuma contribuição significativa na remoção de produtos de degradação do meio interno; por conseguinte, a eliminação habitualmente não é citada como uma função importante em comparação com os pulmões e os rins.

Estrutura da parede do tubo gastrintestinal

I. A Figura 15.3 mostra, na forma de diagrama, a estrutura da parede do tubo gastrintestinal.
   a. A área disponível para a absorção no intestino delgado é acentuadamente aumentada pelo pregueamento da parede intestinal e pela presença de vilosidades e microvilosidades na superfície das células epiteliais.
   b. As células epiteliais que revestem o tubo gastrintestinal são continuamente substituídas por novas células que surgem da divisão celular na base das vilosidades.
   c. O sangue venoso proveniente do intestino delgado, que contém nutrientes absorvidos além da gordura, passa para o fígado por meio da veia porta hepática antes de retornar ao coração. A gordura é absorvida nos vasos linfáticos (lactíferos) em cada vilosidade.

Funções gerais dos órgãos gastrintestinais e acessórios

I. O Quadro 15.1 fornece um resumo dos nomes e das funções dos órgãos gastrintestinais.
II. Diariamente, o tubo gastrintestinal secreta cerca de seis vezes mais líquido no lúmen do que a quantidade ingerida. Apenas 1% desse líquido é excretado nas fezes.

Digestão e absorção

I. O amido é digerido por amilases secretadas pelas glândulas salivares e pelo pâncreas. Os produtos resultantes, bem como os dissacarídios, são digeridos a monossacarídios por enzimas presentes nas membranas apicais das células epiteliais no intestino delgado.
   a. Em seguida, os monossacarídios são absorvidos, em sua maioria, por transporte ativo secundário.
   b. Alguns polissacarídios, como a celulose, não podem ser digeridos e passam para o intestino grosso, onde são metabolizados pelas bactérias.
II. As proteínas são degradadas em pequenos peptídios e aminoácidos, que são absorvidos por transporte ativo secundário no intestino delgado.
   a. A degradação das proteínas em peptídios é catalisada pela pepsina no estômago e pelas enzimas pancreáticas tripsina e quimiotripsina no intestino delgado.
   b. Os peptídios são degradados em aminoácidos pela carboxipeptidase pancreática e aminopeptidase intestinal.
   c. Os pequenos peptídios que consistem em dois a três aminoácidos podem ser ativamente absorvidos nas células epiteliais e, em seguida, degradados a aminoácidos, liberados então no sangue.
III. A digestão e a absorção de gorduras pelo intestino delgado exigem mecanismos para solubilizar a gordura e seus produtos de digestão.

a. Os grandes glóbulos de gordura que deixam o estômago são emulsificados no intestino delgado pelos sais biliares e fosfolipídios secretados pelo fígado.
b. A lipase do pâncreas digere a gordura na superfície das gotículas de emulsão, formando ácidos graxos e monoglicerídios.
c. Esses produtos da ação da lipase, insolúveis em água, quando combinados com sais biliares, formam micelas, que estão em equilíbrio com as moléculas livres.
d. Os ácidos graxos livres e os monoglicerídios difundem-se através das membranas apicais das células epiteliais, onde são enzimaticamente recombinados para formar triglicerídios, os quais são liberados na forma de quilomícrons a partir do lado sanguíneo da célula, por meio de exocitose.
e. Os quilomícrons liberados entram nos lactíferos das vilosidades intestinais e passam, por meio do sistema linfático e do ducto torácico, para o sangue venoso que retorna ao coração.

IV. As vitaminas lipossolúveis são absorvidas pela mesma via utilizada para a absorção de gorduras. As vitaminas hidrossolúveis são absorvidas, em sua maioria, no intestino delgado por difusão ou por transporte mediado. A vitamina B_{12} é absorvida no íleo por endocitose após a sua combinação com o fator intrínseco secretado no lúmen pelas células parietais do estômago.

V. A água é absorvida a partir do intestino delgado por osmose, acompanhando a absorção ativa de solutos, principalmente cloreto de sódio.

Como os processos gastrintestinais são regulados

I. Os reflexos gastrintestinais são iniciados, em sua maioria, por estímulos luminais: distensão, osmolaridade, acidez e produtos da digestão.
a. Os reflexos neurais são mediados por reflexos curtos no sistema nervoso entérico e por reflexos longos envolvendo neurônios aferentes e eferentes para o SNC e a partir dele.
b. As células endócrinas dispersas por todo o epitélio do estômago secretam gastrina, enquanto as células do intestino delgado secretam secretina, CCK e GIP. O Quadro 15.4 apresenta as propriedades desses hormônios.
c. Cada uma das três fases da regulação gastrintestinal – cefálica, gástrica e intestinal – é denominada de acordo com a localização do estímulo que inicia a resposta.

II. A mastigação degrada o alimento em partículas apropriadas para a sua deglutição, porém não é essencial para digestão e absorção finais do alimento.

III. A secreção salivar é estimulada pelo alimento na boca, atuando de modo reflexo por meio de quimiorreceptores e receptores de pressão, bem como por estímulos sensoriais (p. ex., visão ou odor do alimento). Tanto a estimulação simpática quanto a parassimpática (especialmente) aumentam a secreção salivar.

IV. O alimento levado até a faringe pela língua inicia o processo de deglutição, coordenado pelo centro da deglutição no bulbo do tronco encefálico.
a. A inibição da respiração e o fechamento da glote impedem a entrada do alimento na traqueia.
b. O esfíncter esofágico superior relaxa à medida que o alimento é movido para dentro do esôfago e, em seguida, fecha-se.
c. O alimento é movido ao longo do esôfago em direção ao estômago por ondas peristálticas. O esfíncter esofágico inferior permanece aberto durante a deglutição.
d. Se o alimento não alcançar o estômago com a primeira onda peristáltica, a distensão do esôfago inicia a peristalse secundária.

V. O Quadro 15.6 fornece um resumo dos fatores que controlam a secreção ácida pelas células parietais do estômago.

VI. O pepsinogênio, secretado pelas células principais gástricas em resposta à maioria dos mesmos reflexos que controlam a secreção de ácido, é convertido na enzima proteolítica ativa, a pepsina, no lúmen do estômago, principalmente pelo ácido.

VII. As ondas peristálticas que se propagam pelo estômago tornam-se mais fortes no antro pilórico, onde ocorre a maior parte do processo de mistura. A cada onda, apenas uma pequena parte do conteúdo do estômago é expelida para o intestino delgado através do músculo esfíncter do piloro.
a. A frequência das ondas peristálticas gástricas é determinada por ciclos de despolarização da membrana, ritmo elétrico básico gerado pelo músculo liso gástrico. A força da contração pode ser modificada por alterações neurais e hormonais no potencial de membrana, que é imposto ao ritmo elétrico básico.
b. A distensão do estômago aumenta a força das contrações e a taxa de esvaziamento. A distensão do intestino delgado e a gordura, o ácido ou soluções hipertônicas no lúmen intestinal inibem as contrações gástricas.

VIII. A parte exócrina do pâncreas secreta enzimas digestivas e HCO_3^-, todos os quais alcançam o duodeno por meio do ducto pancreático.
a. O HCO_3^- neutraliza o ácido do estômago que entra no intestino delgado.
b. As enzimas proteolíticas, incluindo a tripsina, são secretadas, em sua maioria, pelo pâncreas em formas inativas. A tripsina é ativada pela enteroquinase localizada nas membranas das células do intestino delgado; em seguida, a tripsina ativa outras enzimas pancreáticas inativas.
c. O hormônio secretina, liberado pelo intestino delgado em resposta a um aumento da acidez luminal, estimula a secreção pancreática de HCO_3^-. O intestino delgado libera CCK em resposta aos produtos da digestão das gorduras e das proteínas. Em seguida, a CCK estimula a secreção das enzimas pancreáticas.
d. A estimulação parassimpática aumenta a secreção pancreática.

IX. O fígado secreta bile, cujos principais ingredientes consistem em sais biliares, colesterol, lecitina, HCO_3^-, pigmentos biliares e oligoelementos.

a. Os sais biliares sofrem recirculação êntero-hepática contínua durante uma refeição. O fígado sintetiza novos sais biliares para repor aqueles perdidos nas fezes.
b. Quanto maior a concentração de sais biliares no sangue porta hepático, maior a taxa de secreção de bile.
c. A bilirrubina, principal pigmento biliar, é um produto de degradação da hemoglobina, é absorvida a partir do sangue pelo fígado e secretada na bile.
d. A secretina estimula a secreção de HCO_3^- pelas células que revestem os ductos biliares no fígado.
e. A bile é concentrada na vesícula biliar pela absorção de Na^+, Cl^- e água.
f. Depois de uma refeição, a liberação de CCK pelo intestino delgado provoca contração da vesícula biliar e relaxamento do músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi), liberando, assim, a bile concentrada no intestino.

X. No intestino delgado, a digestão dos polissacarídios e das proteínas aumenta a osmolaridade do conteúdo luminal, produzindo fluxo de água para dentro do lúmen.

XI. Na^+, Cl^-, HCO_3^- e água são secretados pelo intestino delgado. Entretanto, a maior parte dessas substâncias secretadas, bem como as que entram no intestino delgado provenientes de outras fontes, é absorvida de volta ao sangue.

XII. A motilidade intestinal é coordenada pelo sistema nervoso entérico e modificada por reflexos longos, curtos e por hormônios.
a. Durante e logo após uma refeição, o conteúdo intestinal é misturado por movimentos de segmentação da parede intestinal.
b. Após a digestão e a absorção da maior parte do alimento, o complexo mioelétrico migratório (CMM), que move o material não digerido para o intestino grosso por um segmento migratório de ondas peristálticas, substitui a segmentação.

XIII. A principal função do intestino grosso consiste em armazenar e concentrar o material fecal antes de sua defecação.
a. A água é absorvida pelo intestino grosso secundariamente à absorção ativa de Na^+, levando à concentração do material fecal.
b. O flato é produzido pela fermentação bacteriana de polissacarídios não digeridos.
c. Três a 4 vezes/dia, movimentos de massa no cólon movem seu conteúdo para o reto.
d. A distensão do reto inicia a defecação, auxiliada por uma expiração forçada contra a glote fechada.
e. A defecação pode ser controlada voluntariamente por meio dos nervos somáticos para os músculos esqueléticos do esfíncter externo do ânus.

Fisiopatologia do sistema digestório

I. Os fatores que normalmente impedem a degradação da barreira mucosa e a formação de úlceras consistem em secreção de muco alcalino, presença de zônulas de oclusão (junções firmes) entre as células epiteliais e rápida reposição das células epiteliais.
a. A bactéria *Helicobacter pylori* constitui uma importante causa de lesão da barreira mucosa, levando à formação de úlceras.
b. Os fármacos que bloqueiam os receptores de histamina ou que inibem a bomba de H^+/K^1 ATPase inibem a secreção de ácido e promovem a cicatrização das úlceras.

II. O vômito é coordenado pelo centro do vômito no bulbo do tronco encefálico. As contrações dos músculos abdominais forçam o conteúdo do estômago para o esôfago (ânsia de vômito); se as contrações forem fortes o suficiente, forçarão o conteúdo do esôfago através do esfíncter esofágico superior para a boca (vômito).

III. A precipitação do colesterol ou, com menos frequência, dos pigmentos biliares na vesícula biliar leva à formação de cálculos biliares, que podem bloquear a saída da vesícula biliar ou o ducto colédoco. Nesse último caso, a incapacidade dos sais biliares de alcançar o intestino provoca uma redução na digestão e na absorção das gorduras; o acúmulo de pigmentos biliares no sangue e nos tecidos causa icterícia.

IV. A atividade da lactase, presente ao nascimento, sofre uma diminuição geneticamente determinada durante a infância em muitos indivíduos. Na ausência de lactase, a lactose não pode ser digerida, e sua presença no intestino delgado pode causar diarreia e aumento da produção de flatos quando o indivíduo consome derivados do leite.

V. A constipação intestinal resulta principalmente de uma diminuição da motilidade colônica. Os sintomas de constipação intestinal são produzidos pela distensão excessiva do reto, não pela absorção de produtos bacterianos tóxicos.

VI. A diarreia pode ser causada por diminuição da absorção de líquidos, aumento da secreção de líquidos ou ambos.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Cite os quatro processos que realizam as funções do sistema digestório.
2. Liste as principais funções desempenhadas por cada um dos órgãos do sistema digestório.
3. Qual é a quantidade aproximada de líquido secretado diariamente no tubo gastrintestinal em comparação com a quantidade de alimento e líquido ingeridos? Quanto desse volume de líquido aparece nas fezes?
4. Quais são as estruturas responsáveis pela grande área de superfície do intestino delgado?
5. Para onde se dirige o sangue venoso após deixar o intestino delgado?
6. Identifique as enzimas envolvidas na digestão dos carboidratos e o mecanismo de absorção dos carboidratos no intestino delgado.
7. Cite três maneiras pelas quais as proteínas ou seus produtos de digestão podem ser absorvidos a partir do intestino delgado.
8. Descreva o processo de emulsificação da gordura.
9. Qual é a função das micelas na absorção das gorduras?
10. Descreva o movimento dos produtos de digestão das gorduras do lúmen intestinal para um lactífero.
11. De que maneira a absorção das vitaminas lipossolúveis difere da absorção de vitaminas hidrossolúveis?
12. Especifique duas condições que podem levar a uma incapacidade de absorção da vitamina B_{12}.
13. Como os íons e a água são absorvidos no intestino delgado?

14. Descreva a função da ferritina na absorção do ferro.
15. Cite os quatro tipos de estímulos que iniciam a maioria dos reflexos gastrintestinais.
16. Descreva a localização do sistema nervoso entérico e sua função nos reflexos, tanto curtos quanto longos.
17. Cite os quatro hormônios gastrintestinais mais bem-compreendidos e descreva suas principais funções.
18. Descreva os reflexos neurais que levam a um aumento da secreção salivar.
19. Descreva a sequência de eventos que ocorrem durante a deglutição.
20. Cite os estímulos das fases cefálica, gástrica e intestinal que promovem ou inibem a secreção de ácido pelo estômago.
21. Descreva a função da gastrina e dos fatores que controlam sua secreção.
22. Por meio de que mecanismo o pepsinogênio é convertido em pepsina no estômago?
23. Descreva os fatores que controlam o esvaziamento gástrico.
24. Descreva os mecanismos que controlam a secreção pancreática de HCO_3^- e enzimas.
25. Como as enzimas proteolíticas pancreáticas são ativadas no intestino delgado?
26. Liste os principais constituintes da bile.
27. Descreva a reciclagem dos sais biliares pela circulação êntero-hepática.
28. O que determina a taxa de secreção biliar pelo fígado?
29. Descreva os efeitos da secretina e da CCK sobre os ductos biliares e a vesícula biliar.
30. O que causa o movimento de água do sangue para o lúmen do duodeno após o esvaziamento gástrico?
31. Descreva o tipo de motilidade intestinal encontrado durante e logo após uma refeição, bem como o tipo observado dentro de várias horas após uma refeição.
32. Descreva a produção de flatos pelo intestino grosso.
33. Descreva os fatores que iniciam e controlam a defecação.
34. Por que a parede do estômago normalmente não é digerida pelo ácido e pelas enzimas digestivas presentes no lúmen?
35. Descreva o processo do vômito.
36. Quais são as consequências do bloqueio do ducto colédoco por um cálculo biliar?
37. Quais são as consequências da incapacidade de digerir a lactose no intestino delgado?
38. Compare os fatores que causam constipação intestinal com os que produzem diarreia.
39. Descreva os dois tipos principais de doença intestinal inflamatória.

TERMOS-CHAVE

15.1 Visão geral do sistema digestório

Absorção
Ânus
Canal alimentar
Digestão
Eliminação
Fezes
Motilidade
Peristalse
Secreção
Sistema digestório
Tubo gastrintestinal (GI)

15.2 Estrutura da parede do tubo gastrintestinal

Borda em escova
Células caliciformes
Células enteroendócrinas
Lactífero
Lâmina própria
Microvilosidades
Mucosa
Muscular da mucosa
Muscular externa
Nódulos linfáticos
Plexo mioentérico
Plexo submucoso
Pregas circulares
Serosa

Submucosa
Veia porta hepática
Vilosidades

15.3 Funções gerais dos órgãos gastrintestinais e acessórios

Amilase
Bile
Defecação
Ducto colédoco
Duodeno
Esôfago
Estômago
Faringe
Fígado
Glândulas salivares
Íleo
Intestino delgado
Intestino grosso
Jejuno
Pâncreas
Quimo
Reto
Sais biliares
Saliva
Vesícula biliar

15.4 Digestão e absorção

Aminopeptidases
Carboxipeptidases
Colipase
Emulsificação
Fator intrínseco
Ferritina
Fibras dietéticas
Glúten
Lipase pancreática
Micelas
Pepsina
Pepsinogênio
Quilomícrons
Quimiotripsina
Tripsina

15.5 Como os processos gastrintestinais são regulados

Ácido clorídrico
Antro pilórico
Apêndice
Aspiração
Bilirrubina
Canalículos
Canalículos biliares
Ceco
Células parietais
Células principais
Células tipo enterocromafim (ECL)
Centro da deglutição
Circulação êntero-hepática

Colecistocinina (CCK)
Cólon
Complexo mioelétrico migratório (CMM)
Corpo gástrico
Enterogastronas
Enteroquinase
Epiglote
Esfíncter esofágico inferior
Esfíncter esofágico superior
Fase cefálica
Fase gástrica
Fase intestinal
Flatos
Fundo gástrico
Gastrina
Glote
Motilina
Movimento de massa
Músculo esfíncter da ampola hepatopancreática (esfíncter de Oddi)
Músculo esfíncter do piloro
Músculo esfíncter externo do ânus
Músculo esfíncter interno do ânus
Ondas peristálticas
Papila ileal (válvula ileocecal)
Peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP)
Peristalse secundária
Pigmentos biliares
Potenciação
Reflexo de defecação
Reflexos curtos
Reflexos longos
Relaxamento receptivo
Ritmo elétrico básico
Secretina
Segmentação
Sistema nervoso entérico
Somatostatina
Tripsinogênio
Zimogênios

15.6 Fisiopatologia do sistema digestório

Área postrema
Centro do vômito (emético)
Lactase

TERMOS CLÍNICOS

15.4 Digestão e absorção

Anemia perniciosa
Doença celíaca
Enteropatia sensível ao glúten
Espru não tropical
Flebotomia
Hemocromatose
Má absorção

15.5 Como os processos gastrintestinais são regulados

Fibrose cística
Pirose
Refluxo gastresofágico
Síndrome de Sjögren

15.6 Fisiopatologia do sistema digestório

Ânsia de vômito
Biopsia
Cálculos biliares
Cimetidina
Colecistectomia
Cólera
Colonoscopia
Constipação intestinal
Diarreia
Diarreia do viajante
Eméticos
Endoscopia
Esteatorreia
Gastrite
Icterícia
Intolerância à lactose
Lansoprazol
Laxantes
Omeprazol
Sigmoidoscopia
Úlceras

CAPÍTULO 15

Estudo de caso clínico

Estudante universitário com perda de peso, cólica abdominal, diarreia e calafrios



Um estudante universitário de 19 anos de idade passou a sentir cólicas abdominais no quadrante direito inferior, seguidas de diarreia, particularmente poucas horas após ter comido pipoca, salada com muita alface ou vegetais crus. Durante o semestre, as cólicas e a diarreia foram se agravando progressivamente, e ele começou a apresentar febre e calafrios. Apesar de um aporte calórico normal, percebeu perda de peso. Por fim, procurou a clínica da faculdade, e o enfermeiro que o atendeu o encaminhou a um gastrenterologista (médico especializado em doenças do sistema digestório). Após descartar a possibilidade de apendicite aguda, o médico solicitou um exame radiológico, denominado seriografia GI com trânsito do intestino delgado. Para esses exames, o paciente precisa ingerir um líquido contendo bário (que é radiopaco), e, em seguida, são obtidas imagens radiográficas dos intestinos delgado e grosso à medida que o bário se move pelo tubo gastrintestinal. As ***estenoses*** (estreitamentos) e outras anormalidades do intestino em virtude de inflamação da mucosa são prontamente observadas nesse exame e foram visíveis no íleo terminal desse paciente (**Figura 15.37**). Com base nos seus sintomas e no resultado do exame baritado, foi estabelecido um diagnóstico de doença intestinal inflamatória (DII) – especificamente doença de Crohn.

Reflita e revise 1

- Onde se localiza o íleo em relação ao restante dos intestinos delgado e grosso?

O termo geral ***doença intestinal inflamatória*** compreende duas doenças relacionadas – a ***doença de Crohn*** e a ***colite ulcerativa***. Ambas as doenças envolvem inflamação crônica do intestino. A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer parte ao longo do tubo GI, desde a boca até o ânus, apesar de ser mais comum quase no

final do íleo, como no caso desse paciente. A colite restringe-se ao cólon. Nos EUA, a incidência de DII é de 7 a 11 por 100.000 indivíduos e é mais comum em indivíduos caucasianos, particularmente os de descendência judia asquenaze. As idades mais comuns de início da DII são do fim da adolescência até o início dos 20 anos e, em seguida, depois dos 60 anos.

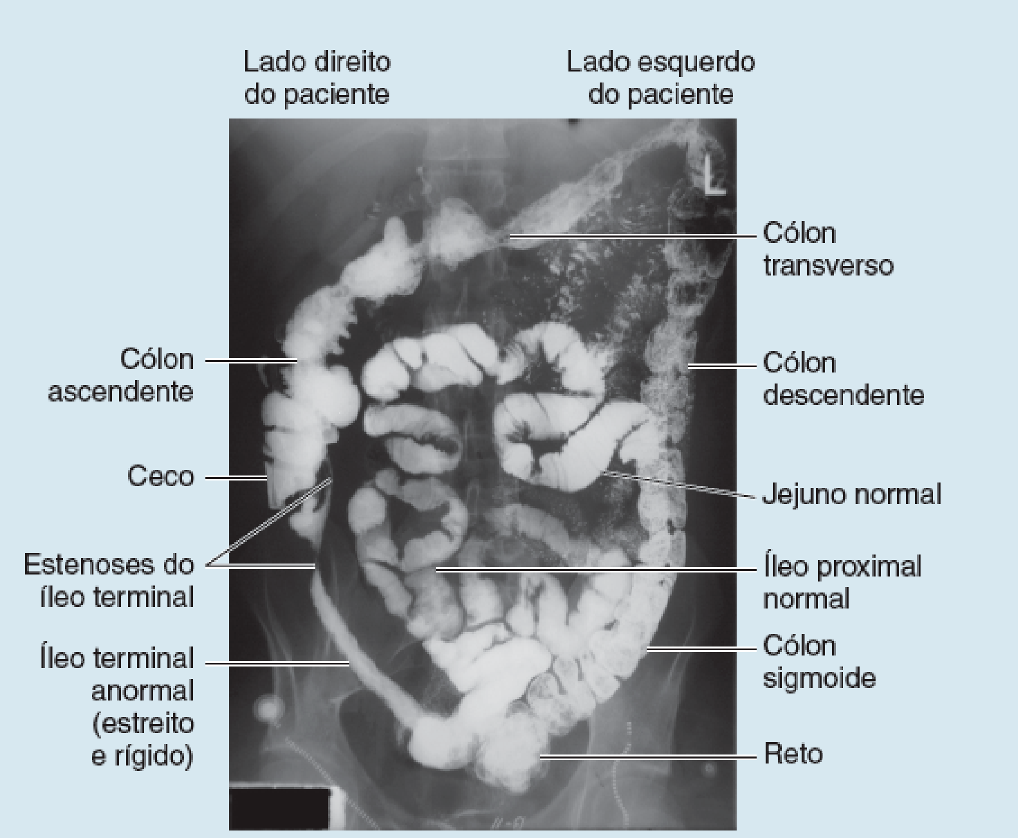


Figura 15.37 Radiografia do abdome com contraste baritado no lúmen do intestino delgado e intestino grosso. Observe o acentuado estreitamento (estenose) do íleo terminal no quadrante direito inferior do paciente, que é característico da doença de Crohn. Esse estreitamento do lúmen se deve à inflamação e ao edema da mucosa. Um segmento do íleo abaixo da estenose também está anormal – carece das circunvoluções normais do intestino delgado em virtude da inflamação da mucosa.

Embora a causa ou causas precisas da DII não estejam bem-definidas, parece que ela ocorre em consequência de uma combinação de fatores ambientais e genéticos. Parece haver uma predisposição genética a uma resposta anormal da mucosa do canal alimentar à infecção, mas também à presença de bactérias luminais normais. Por conseguinte, a DII parece resultar de respostas imunes e reparos teciduais inadequados a microrganismos essencialmente normais no lúmen intestinal.

A doença de Crohn ativa caracteriza-se por inflamação e espessamento da parede intestinal, de modo que o lúmen pode tornar-se estreito a ponto de tornar-se até mesmo bloqueado ou obstruído, o que pode ser muito doloroso. Com frequência, a dor abdominal é agravada pela ingestão de refeições ricas em fibras (como vegetais crus e pipocas) – essas substâncias não digeríveis irritam fisicamente o intestino inflamado.

Reflita e revise 2

- Quais são os efeitos benéficos da fibra dietética?

A parte do intestino delgado no final do íleo constitui o local mais comum de doença de Crohn, de modo que os primeiros sintomas apresentados por pacientes com essa doença consistem frequentemente em dor na parte direita inferior do abdome e diarreia. Como a doença é frequentemente acompanhada de febre, graças à resposta imune e à dor no quadrante direito inferior do abdome, os sintomas iniciais podem ser confundidos com apendicite aguda (ver Capítulo 19). Em virtude de sua natureza obstrutiva devida ao estreitamento luminal, a dor abdominal na doença de Crohn pode ser temporariamente aliviada pela defecação.

A colite ulcerativa é causada pela ruptura da mucosa normal com presença de sangramento, edema e ulcerações (perda de tecido graças a inflamação). Quando a colite ulcerativa é mais extrema, a parede intestinal pode ficar tão fina e a perda de tecido, tão grande que podem ocorrer perfurações em toda a extensão da parede intestinal. Os principais sintomas da colite ulcerativa consistem em diarreia, sangramento retal e cólicas abdominais.

O tratamento inicial atual da DII consiste no uso de fármacos de 5-aminossalicilato, como a ***sulfassalazina***, os quais parecem exercer efeitos tanto antibacterianos quanto anti-inflamatórios. Esse foi o tratamento de nosso paciente. Entretanto, seu médico o advertiu de que, se houvesse agravamento dos sintomas, poderia ser necessária uma terapia farmacológica adicional. O paciente também foi aconselhado a modificar sua dieta, a fim de diminuir a quantidade de substâncias não digeríveis. Com frequência, nos casos mais graves, o uso de glicocorticoides como fármacos anti-inflamatórios pode ser de grande utilidade, embora seu uso excessivo esteja associado a riscos significativos, como perda da massa óssea. É frequentemente útil efetuar ajustes na dieta para permitir que o intestino inflamado tenha tempo de cicatrizar. Por fim, um novo tratamento farmacológico, que utiliza agentes imunossupressores, como o ***tacrolimo*** ou a ***ciclosporina***, mostra-se promissor. Quando a DII se torna grave o suficiente e não responde à terapia farmacológica, a cirurgia é algumas vezes necessária para a retirada do intestino acometido.

Termos clínicos: ciclosporina, colite ulcerativa doença de Crohn, doença intestinal inflamatória, estenose, sulfassalazina, tacrolimo

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1 a 4: Associar cada hormônio gastrintestinal (a–d) com sua descrição (1–4).

Hormônio:

a. Gastrina
b. CCK
c. Secretina
d. GIP

Descrição:

1. É estimulado pela presença de ácido no intestino delgado e estimula a liberação de HCO_3^- do pâncreas e ductos biliares.
2. É estimulado por glicose e gordura no intestino delgado, aumenta a insulina e amplifica sua resposta à glicose.
3. É inibido pelo ácido no estômago e estimula a secreção ácida pelo estômago.
4. É estimulado por aminoácidos e ácidos graxos no intestino delgado e estimula a secreção de enzimas pancreáticas.
5. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira* sobre a pepsina?
   a. A maior parte da pepsina é liberada diretamente das células principais.
   b. A pepsina é mais ativa em pH elevado.
   c. A pepsina é essencial para a digestão das proteínas.
   d. A pepsina acelera a digestão das proteínas.
   e. A pepsina acelera a digestão das gorduras.
6. As micelas aumentam a absorção de gordura ao:
   a. Ligar-se à enzima lipase e mantê-la sobre a superfície da gotícula de emulsão de lipídios.
   b. Manter os produtos insolúveis da digestão das gorduras em pequenos agregados.
   c. Promover a absorção direta através do epitélio intestinal.
   d. Metabolizar os triglicerídios a monoglicerídios.
   e. Facilitar a absorção nos lactíferos.
7. Qual(is) dos seguintes fatores inibe(m) a secreção de HCl gástrico durante uma refeição?
   a. A estimulação dos nervos parassimpáticos para o sistema nervoso entérico.
   b. Visão e odor do alimento.
   c. Distensão do duodeno.
   d. Presença de peptídios no estômago.
   e. Distensão do estômago.
8. Qual(is) componente(s) da bile não é(são) principalmente secretado(s) pelos hepatócitos?
   a. HCO_3^-
   b. Sais biliares
   c. Colesterol
   d. Lecitina
   e. Bilirrubina
9. Qual das seguintes afirmativas é *verdadeira* sobre a segmentação no intestino delgado?
   a. Trata-se de um tipo de peristalse.
   b. Move o quimo apenas do duodeno para o íleo.
   c. Sua frequência é a mesma em cada segmento intestinal.
   d. Não é afetada pelos estímulos da fase cefálica.
   e. Produz migração lenta do quimo para o intestino grosso.
10. Qual das seguintes afirmativas constitui o processo absortivo *primário* no intestino grosso?
    a. Transporte ativo de Na^+ do lúmen para o sangue.
    b. Absorção de água.
    c. Transporte ativo de K^1 do lúmen para o sangue.
    d. Absorção ativa de HCO_3^- no sangue.
    e. Secreção ativa de Cl^- a partir do sangue.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Se as glândulas salivares fossem incapazes de secretar amilase, que efeito isso teria sobre a digestão do amido? *Dica:* a amilase só é secretada pelas glândulas salivares?
2. O leite integral ou um lanche gorduroso consumido antes da ingestão de álcool diminui a taxa de embriaguez. Por qual mecanismo a gordura pode atuar para produzir esse efeito? *Dica:* pense no efeito que a gordura tem sobre a secreção de enterogastronas.
3. A gordura pode ser digerida e absorvida na ausência de sais biliares? Explique. *Dica:* consulte novamente a Figura 15.13 para um resumo da digestão e absorção das gorduras.
4. Como a lesão da parte inferior da medula espinal poderia afetar a defecação? *Dica:* o controle neural da defecação é discutido na Seção 15.5, subtítulo Motilidade e defecação.
5. Um dos procedimentos mais antigos, porém não mais utilizado no tratamento das úlceras, é a vagotomia abdominal, que consiste na secção cirúrgica dos nervos vagos (parassimpáticos) para o estômago. Por qual mecanismo esse procedimento poderia ajudar na cicatrização das úlceras e na diminuição da incidência de novas úlceras? *Dica:* retorne ao Capítulo 6 (qual é o neurotransmissor liberado nas terminações axônicas parassimpáticas? Como esse neurotransmissor está relacionado com a atividade do estômago?)

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio geral de fisiologia estabelece que *a estrutura é um determinante da função – que coevoluiu com ela*. Um exemplo fornecido neste capítulo é a grande área de superfície proporcionada pelas vilosidades e microvilosidades das células que revestem o intestino delgado (Figuras 15.4 e 15.5). Como a anatomia do lóbulo hepático, mostrada na Figura 15.35, fornece outro exemplo de aumento da área de superfície para aumentar ao máximo a função?
2. Outro princípio geral de fisiologia declara que *os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física*. Forneça pelo menos dois exemplos de como esse princípio é importante para entender os processos de absorção e secreção no tubo GI.
3. Qual o princípio geral de fisiologia demonstrado na Figura 15.14?

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 15.5 Uma borda em escova também é encontrada ao longo da superfície luminal dos túbulos proximais dos néfrons dos rins. À semelhança da borda em escova intestinal, a dos túbulos proximais é uma adaptação que aumenta a área de superfície e possibilita um aumento no transporte de solutos através do epitélio.

Figura 15.13 Ocorre troca de materiais através de um epitélio do lúmen do intestino para dentro do lactífero central (linfa). Esse processo é controlado pela degradação enzimática dos triglicerídios em gotículas de gordura e armazenamento temporário dos produtos de degradação em micelas. Os ácidos graxos e os monoglicerídios são lentamente liberados das micelas à medida que esses produtos sofrem difusão nas células epiteliais. A difusão é mantida pela síntese de novos triglicerídios nas células epiteliais a partir dos ácidos graxos e monoglicerídios absorvidos. Por conseguinte, ocorre controle em múltiplos locais, desde a digestão inicial até o movimento transepitelial dos produtos da digestão.

Quadro 15.4 O achado mais comum consiste em produção anormalmente alta de ácido gástrico (clorídrico), graças à estimulação das células parietais do estômago pela gastrina (ver Figura 15.21). Essa acidez elevada pode causar lesão do duodeno, visto que o pâncreas é incapaz de produzir quantidades suficientes de HCO_3^- para neutralizá-la (ver Figura 15.29). O pH baixo no duodeno também pode inativar as enzimas pancreáticas (ver Figura 15.30), o que pode levar, em última análise, à ocorrência de diarreia, em virtude dos nutrientes não absorvidos e do aumento da gordura nas fezes. O espectro de achados em um paciente com gastrinoma é denominado síndrome de Zollinger-Ellison.

Figura 15.15 A aspiração do alimento durante a deglutição pode resultar em oclusão (bloqueio) das vias respiratórias, podendo levar a uma interrupção no aporte de oxigênio e na remoção de dióxido de carbono do sistema pulmonar. A aspiração do conteúdo gástrico pode levar à lesão pulmonar grave, graças principalmente ao pH baixo do material.

Figura 15.19 O muco secretado pelas células na glândula gástrica (ver Figura 15.18) cria um revestimento protetor e sequestra o HCO_3^-. Essa barreira mucosa gástrica protege o estômago da acidez luminal.

Figura 15.21 Uma diminuição na ação da histamina resultaria em diminuição da secreção de ácido e aumento do pH do material presente no lúmen do estômago. Isso diminuiria a inibição da secreção de gastrina induzida pelo H^+; em consequência, ocorreria aumento da secreção de gastrina. Tendo em vista que grande parte do efeito da gastrina sobre a secreção de ácido consiste na estimulação da liberação de histamina, conforme mostrado na Figura 15.21, a secreção de ácido pelas células parietais ainda estaria diminuída. Essa é a razão pela qual os bloqueadores dos receptores de histamina (denominados bloqueadores H_2) são efetivos para aumentar o pH do estômago e aliviar os sintomas do refluxo gastresofágico (pirose) descritos anteriormente neste capítulo.

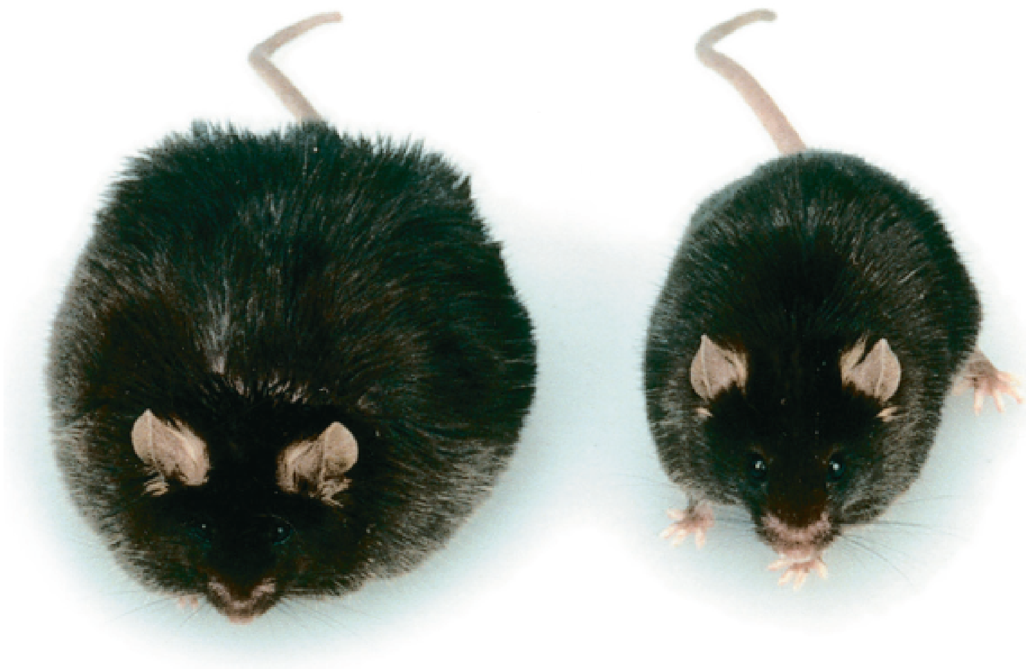
Figura 15.25 Um indivíduo cujo estômago foi retirado em virtude de doença (p. ex., câncer) deve ingerir refeições pequenas e mais frequentes em vez das três grandes refeições habituais por dia. Uma grande refeição na ausência do esvaziamento controlado pelo estômago poderia entrar rapidamente no intestino, produzindo uma solução hipertônica. Essa solução hipertônica poderia causar um fluxo de água (por osmose) do sangue para o intestino suficiente para reduzir o volume sanguíneo e produzir complicações circulatórias. A grande distensão do intestino causada pela entrada do líquido também pode desencadear o vômito nesses indivíduos. Todos esses sintomas produzidos pela rápida entrada de grandes quantidades de material ingerido no intestino delgado são conhecidos como síndrome do esvaziamento rápido.

Figura 15.32 Uma veia porta transporta sangue de um leito capilar para outro (em vez de transportá-lo de capilares para as vênulas, conforme descrito no Capítulo 12). As veias do sistema porta hipotálamo-hipofisário transportam hormônios hipofisiotrópicos dos capilares da eminência mediana para a adeno-hipófise, onde estimulam ou inibem a liberação dos hormônios da hipófise (ver Capítulo 11, Figuras 11.13 e 11.16).

Figura 15.34 Os reflexos mediados por sinais do sistema nervoso para as paredes do estômago e intestino desencadeiam a ativação do músculo liso e das glândulas secretoras nesses órgãos. Além disso, o impulso neural do sistema nervoso autônomo ajuda a regular a produção de ácido no estômago e a taxa de esvaziamento gástrico, bem como a motilidade do intestino delgado (como as contrações de segmentação mostradas na Figura 15.34).

CAPÍTULO

16 Regulação do Metabolismo Orgânico e Balanço Energético



Camundongo geneticamente obeso e camundongo normal.

No Capítulo 3 foram apresentados os conceitos de energia e de metabolismo orgânico em nível celular. Este capítulo irá tratar de dois tópicos que estão relacionados, de uma maneira ou de outra, com esses mesmos conceitos – porém referindo-se a todo o corpo. Em primeiro lugar, este capítulo irá descrever como as vias metabólicas para os carboidratos, os lipídios e as proteínas estão integradas e são controladas de modo a fornecer fontes contínuas de energia aos vários tecidos e órgãos, mesmo durante períodos de jejum. Em seguida, serão descritos os fatores que determinam o balanço energético corporal total e a regulação da temperatura corporal.

Na Seção A, iremos aprender como o controle do metabolismo fornece um bom exemplo do princípio geral de fisiologia, segundo o qual as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição. Isso será particularmente evidente no caso dos efeitos opostos do principal hormônio regulador, a insulina, e dos hormônios contrarreguladores, o cortisol, o hormônio do crescimento, o glucagon e a epinefrina, sobre o equilíbrio da glicose e de outras fontes de energia no sangue. O controle do metabolismo e do balanço energético também ilustra os princípios gerais de fisiologia segundo os quais a homeostasia é fundamental para a saúde e a sobrevivência, e os processos fisiológicos necessitam da transferência e do equilíbrio dos materiais e da energia. Na Seção B, o balanço energético e a homeostasia também são temas gerais. Essa seção também mostrará como os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física, particularmente no que concerne à transferência de calor entre o corpo e o meio ambiente.■

Seção A ■ Controle e Integração do Metabolismo dos Carboidratos,das Proteínas e dos Lipídios

16.1 Eventos dos estados absortivo e pós-absortivo

A disponibilidade regular de alimento é um evento muito recente na história da humanidade e, na verdade, ainda não é universal. Por conseguinte, não é surpreendente que tenha havido evolução de mecanismos destinados à sobrevivência durante períodos alternados de disponibilidade de alimentos e jejum. Os dois estados funcionais durante os quais o corpo fornece energia para as atividades celulares são o **estado absortivo**, durante o qual os nutrientes no sistema digestório entram na corrente sanguínea, e o **estado pós-absortivo**, durante o qual o sistema digestório não contém nutrientes, e a energia tem de ser suprida pelas próprias reservas do corpo. Tendo em vista que uma refeição média necessita de aproximadamente 4 h para sua absorção completa, nosso padrão habitual de três refeições ao dia nos coloca no estado pós-absortivo no final da manhã, novamente no final da tarde e durante a maior parte da noite. Iremos nos referir ao jejum como um período de mais de 24 h sem consumo de alimentos.

Durante o estado absortivo, alguns dos nutrientes ingeridos fornecem as necessidades energéticas imediatas do corpo, enquanto o restante é acrescentado às reservas energéticas do corpo, que serão solicitadas durante o próximo estado pós-absortivo. As reservas corporais totais de energia são adequadas para que um indivíduo de constituição média possa suportar um jejum de muitas semanas, contanto que haja disponibilidade de água.

Estado absortivo

Os eventos do estado absortivo estão resumidos na **Figura 16.1**. Uma refeição típica contém todos os três principais grupos de alimentos que fornecem energia – carboidratos, gorduras e proteínas – sendo os carboidratos os que constituem a maior parte do conteúdo energético (calorias) de uma refeição típica. Conforme discutido no Capítulo 15, lembre-se de que os carboidratos e as proteínas são absorvidos principalmente na forma de monossacarídios e aminoácidos, respectivamente, na corrente sanguínea que deixa o sistema digestório. Diferentemente dos monossacarídios e dos aminoácidos, a gordura é absorvida na linfa, na forma de quilomícrons, que são demasiado grandes para entrar nos capilares. Em seguida, a linfa drena para o sistema venoso sistêmico.

Carboidratos absorvidos. Alguns dos carboidratos absorvidos pelo sistema digestório são a galactose e a frutose. Como esses açúcares são convertidos em glicose pelo fígado ou entram essencialmente nas mesmas vias metabólicas que a glicose, para

maior simplicidade, iremos nos referir aos carboidratos absorvidos como glicose.

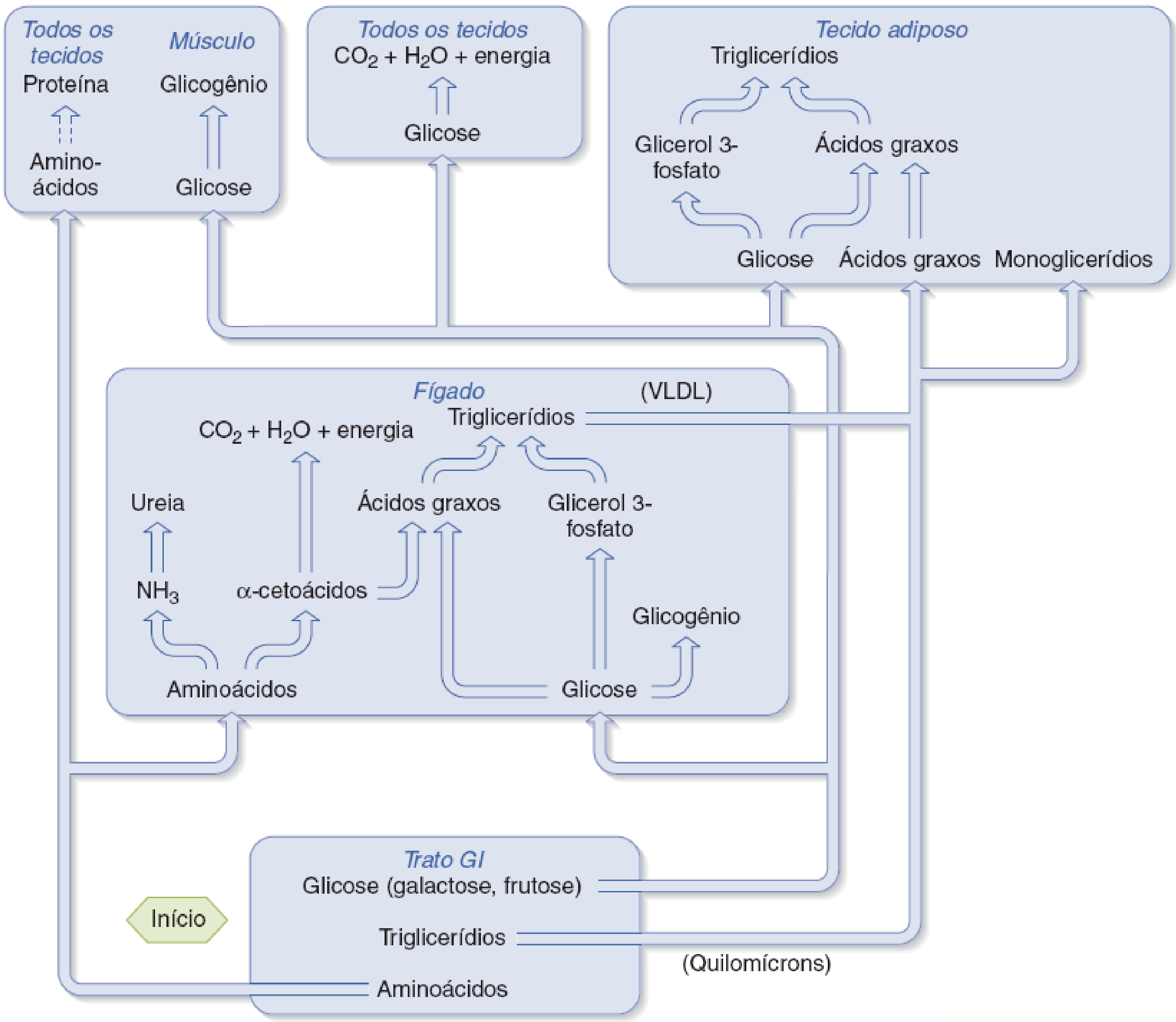


Figura 16.1 Principais vias metabólicas do estado absortivo. A seta dos aminoácidos para a proteína é tracejada para indicar o fato de que os aminoácidos em excesso não são armazenados na forma de proteína (ver o texto). Todas as setas entre os boxes indicam o transporte da substância pelo sangue (VLDL 5 lipoproteínas de densidade muito baixa; Energia 5 ATP).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- O consumo de uma dieta com baixo teor de gordura pode assegurar que uma pessoa não irá ganhar massa adiposa?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A glicose constitui a principal fonte de energia do corpo durante o estado absortivo. Grande parte da glicose absorvida entra nas células, onde é catabolizada a dióxido de carbono e água, liberando, no processo, a energia que é utilizada na formação de ATP (conforme descrito no Capítulo 3). O músculo esquelético constitui a maior parte da massa corporal, de modo que ele é o principal consumidor de glicose, mesmo em repouso. O músculo esquelético não apenas cataboliza a glicose durante o estado absortivo, mas também converte parte da glicose no polissacarídio glicogênio, que, em seguida, é armazenado nas células musculares para uso futuro.

As células do tecido adiposo (adipócitos) também catabolizam a glicose para fornecer energia; entretanto, o destino mais importante da glicose nos adipócitos durante o estado absortivo é a sua transformação em gordura (triglicerídios). A glicose é o precursor tanto do glicerol 3-fosfato quanto dos ácidos graxos, e, em seguida, essas moléculas ligam-se entre si para formar os triglicerídios, que são armazenados na célula.

Outra fração grande da glicose absorvida entra nas células hepáticas. Este é um ponto muito importante: Durante o estado absortivo, ocorre *captação* efetiva de glicose pelo fígado. A glicose é armazenada na forma de glicogênio, como no músculo esquelético, ou é transformada em glicerol 3-fosfato e ácidos graxos, que são então utilizados na síntese de triglicerídios, como

ocorre no tecido adiposo. A maior parte da gordura sintetizada a partir da glicose no fígado é acondicionada, juntamente com proteínas específicas, em agregados moleculares de lipídios e proteínas, que pertencem à classe geral de partículas conhecidas como **lipoproteínas**. Esses agregados são secretados pelas células hepáticas e entram na corrente sanguínea. Nesse caso, são denominados **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)**, visto que contêm muito mais gordura do que proteína, e a gordura é menos densa que a proteína. A síntese de VLDL pelas células hepáticas ocorre por processos semelhantes aos da síntese de quilomícrons pelas células da mucosa intestinal, conforme descrito no Capítulo 15.

Em virtude de seu grande tamanho, as VLDL no sangue não penetram facilmente nas paredes dos capilares. Em vez disso, seus triglicerídios são hidrolisados principalmente a monoglicerídios (glicerol ligado a um ácido graxo) e a ácidos graxos pela enzima **lipoproteína lipase**. Essa enzima está localizada na superfície das células endoteliais capilares voltadas para o sangue, particularmente aquelas do tecido adiposo. Nos capilares do tecido adiposo, os ácidos graxos produzidos pela ação da lipoproteína lipase sofrem difusão dos capilares para dentro dos adipócitos. Nos adipócitos, combinam-se com o glicerol 3-fosfato, suprido pelos metabólitos da glicose, para formar mais uma vez triglicerídios. Em consequência, a maior parte dos ácidos graxos nos triglicerídios da VLDL originalmente sintetizados a partir da glicose pelo *fígado* acaba sendo armazenada na forma de triglicerídios no *tecido adiposo*. Alguns dos monoglicerídios formados no sangue pela ação da lipoproteína lipase nos capilares do tecido adiposo também são captados por adipócitos, onde as enzimas podem ligar novamente os ácidos graxos aos dois átomos de carbono disponíveis do monoglicerídio, resultando na formação de um triglicerídio. Além disso, alguns dos monoglicerídios são transportados pelo sangue até o fígado, onde são metabolizados.

Para resumir, os principais destinos da glicose durante a fase absortiva são (1) utilização para energia, (2) armazenamento na forma de glicogênio no fígado e no músculo esquelético e (3) armazenamento na forma de gordura no tecido adiposo.

Lipídios absorvidos. Conforme descrito no Capítulo 15, muitos dos lipídios absorvidos são acondicionados em quilomícrons, que entram na linfa e, a partir daí, seguem para a circulação. O processamento dos triglicerídios em quilomícrons no plasma assemelha-se àquele descrito para as VLDL produzidas pelo fígado. Os ácidos graxos dos quilomícrons plasmáticos são liberados, principalmente dentro dos capilares do tecido adiposo, pela ação da lipoproteína lipase endotelial. Em seguida, os ácidos graxos liberados sofrem difusão nos adipócitos e combinam-se com o glicerol 3-fosfato, sintetizado nos adipócitos a partir dos metabólitos da glicose, para formar triglicerídios.

Nunca é demais enfatizar a importância da glicose na síntese dos triglicerídios nos adipócitos. Os adipócitos não possuem a enzima necessária para a fosforilação do glicerol, de modo que o glicerol 3-fosfato pode ser formado nessas células somente a partir dos metabólitos da glicose (consultar novamente a Figura 3.40 para verificar como esses metabólitos são produzidos), e não a partir do glicerol ou de quaisquer outros metabólitos das gorduras.

Diferentemente do glicerol 3-fosfato, existem três fontes importantes dos ácidos graxos encontrados nos triglicerídios do tecido adiposo: (1) a glicose que entra no tecido adiposo e é decomposta para fornecer os blocos de construção para a síntese de ácidos graxos; (2) a glicose que é utilizada no fígado para formar os triglicerídios das VLDL, que são transportados na corrente sanguínea e captados pelo tecido adiposo; e (3) os triglicerídios ingeridos transportados no sangue na forma de quilomícrons e captados pelo tecido adiposo. Como tivemos a oportunidade de ver, as fontes (2) e (3) exigem a ação da lipoproteína lipase para liberar os ácidos graxos dos triglicerídios circulantes.

Essa descrição deu ênfase ao *armazenamento* da gordura ingerida. Para maior simplicidade, a Figura 16.1 não inclui a fração da gordura ingerida que não é armazenada, porém é oxidada durante o estado absortivo por vários órgãos para fornecer energia. As quantidades relativas de carboidratos e gorduras utilizadas para energia durante o estado absortivo dependem, em grande parte, do conteúdo da refeição.

Um lipídio muito importante absorvido, que é encontrado nos quilomícrons – o **colesterol** – não atua como fonte metabólica de energia, porém constitui um componente das membranas plasmáticas e um precursor dos sais biliares e dos hormônios esteroides. Entretanto, apesar de sua importância, o colesterol em excesso também pode contribuir para o desenvolvimento de doença. Especificamente, as concentrações plasmáticas elevadas de colesterol intensificam o desenvolvimento da ***aterosclerose***, o espessamento arterial que pode levar a ataques cardíacos, acidente vascular encefálico e outras formas de lesão cardiovascular (Capítulo 12).

O controle do balanço do colesterol no corpo fornece uma oportunidade para ilustrar a importância do princípio geral de fisiologia, segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. A **Figura 16.2** ilustra um esquema para o balanço do colesterol. As duas fontes de colesterol são o colesterol da dieta e o colesterol sintetizado no organismo. O colesterol da dieta provém de fontes animais, sendo a gema do ovo, incomparavelmente, o alimento mais rico nesse lipídio (um único ovo grande contém cerca de 185 mg de colesterol). Entretanto, nem todo o colesterol ingerido é absorvido no sangue; parte simplesmente percorre todo o sistema digestório e é excretada nas fezes.

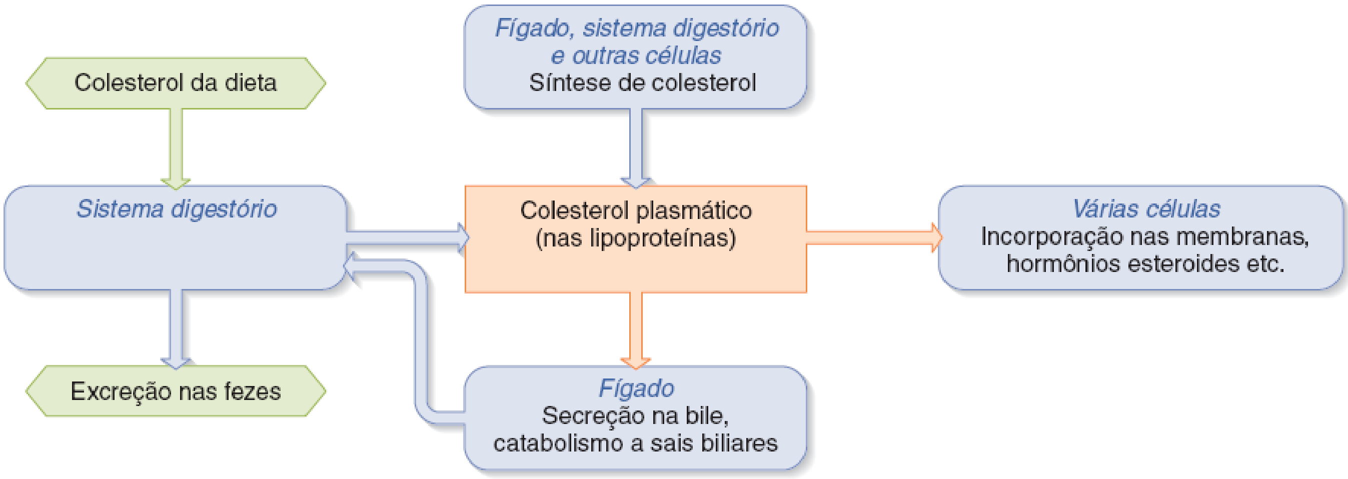


Figura 16.2 Balanço do colesterol. A maior parte do colesterol que é convertido em sais biliares, armazenado na vesícula biliar e secretado no intestino é reciclada de volta ao fígado. Mudanças no colesterol da dieta podem modificar a concentração plasmática de colesterol, mas não habitualmente de modo radical. A síntese de colesterol pelo fígado é suprarregulada quando o colesterol da dieta é reduzido, e vice-versa.

Além de utilizar o colesterol ingerido, quase todas as células são capazes de sintetizar parte do colesterol necessário para as suas próprias membranas plasmáticas, porém a maioria não pode fazê-lo em quantidades adequadas e depende do aporte de colesterol do sangue. Isso também é válido para as células endócrinas, que produzem hormônios esteroides a partir do colesterol. Em consequência, a maioria das células *remove* o colesterol do sangue. Em contrapartida, o fígado e o intestino delgado podem produzir grandes quantidades de colesterol, cuja maior parte *entra* na corrente sanguínea para uso em outros locais.

Agora, a atenção será voltada para o outro lado do balanço do colesterol – as vias, todas as quais envolvem o fígado, para uma perda efetiva de colesterol do corpo. Em primeiro lugar, certa quantidade do colesterol plasmático é captada pelas células hepáticas e secretada na bile, que transporta o colesterol até a vesícula biliar e, daí, para o lúmen do intestino delgado. O colesterol no lúmen intestinal é tratado de modo muito semelhante ao colesterol ingerido, sendo parte dele absorvida de volta ao sangue, enquanto o restante é excretado nas fezes. Em segundo lugar, grande parte do colesterol captado pelas células hepáticas é metabolizada a sais biliares (Capítulo 15). Após a produção pelo fígado, esses sais biliares, à semelhança do colesterol secretado, acabam fluindo através do ducto biliar para o intestino delgado (conforme descrito no Capítulo 15, muitos desses sais biliares são, em seguida, recuperados por absorção de volta ao sangue através do epitélio da parte distal do intestino delgado.)

O fígado é, claramente, o principal órgão que controla a homeostasia do colesterol, visto que pode acrescentar o colesterol recém-sintetizado ao sangue e remover o colesterol do sangue, secretando-o na bile ou metabolizando-o a sais biliares. Os mecanismos de controle homeostático que mantêm as concentrações plasmáticas de colesterol dentro de uma faixa normal operam em todos esses processos hepáticos, porém a única resposta mais importante envolve a síntese de colesterol. A síntese hepática de colesterol é inibida sempre que houver aumento do colesterol da dieta – e, portanto, do colesterol plasmático. Isso se deve ao fato de que o colesterol inibe a enzima HMG-CoA redutase, que é de importância crítica para a síntese de colesterol pelo fígado.

Por conseguinte, assim que a concentração plasmática de colesterol aumenta, devido à ingestão de colesterol, a síntese hepática de colesterol é inibida, e suas concentrações plasmáticas permanecem próximas a seu valor original. Por outro lado, quando o colesterol da dieta está reduzido, e ocorre diminuição da concentração plasmática de colesterol, a síntese hepática é estimulada (sua inibição é liberada). Esse aumento na síntese opõe-se a qualquer diminuição adicional do colesterol plasmático. A sensibilidade desse controle da síntese de colesterol por retroalimentação negativa difere acentuadamente de um indivíduo para outro, porém constitui a principal razão pela qual, na maioria das pessoas, é difícil diminuir acentuadamente a concentração plasmática de colesterol ao alterar apenas o colesterol da dieta.

Na atualidade, diversos fármacos de uso comum também são capazes de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol ao influenciar uma ou mais das vias metabólicas do colesterol – por exemplo, inibição da HMG-CoA redutase – ou ao interferir na absorção intestinal de sais biliares.

Entretanto, a história é mais complicada do que isso, visto que nem todo colesterol plasmático tem a mesma função ou significado para a doença. À semelhança da maioria dos outros lipídios, o colesterol circula no plasma como parte de vários complexos de lipoproteína. Esses complexos incluem os quilomícrons, as VLDL, as **lipoproteínas de baixa densidade (LDL)** e as **lipoproteínas de alta densidade (HDL)**, distinguindo-se, cada um deles, pelas suas quantidades relativas de gordura e de proteína. As LDL constituem os principais carreadores do colesterol, *fornecendo* o colesterol às células de todo o corpo. As LDL ligam-se a receptores da membrana plasmática que são específicos para determinado componente proteico das LDL, as quais são, em seguida, captadas pelas células por endocitose. Diferentemente das LDL, as HDL *removem* o excesso de colesterol do sangue e dos tecidos, incluindo as células carregadas de colesterol das placas ateroscleróticas. Em seguida, entregam esse colesterol ao fígado, que o secreta na bile ou o converte em sais biliares. Juntamente com as LDL, as HDL também fornecem colesterol às

células endócrinas produtoras de esteroides. A captação das HDL pelo fígado e por essas células endócrinas é facilitada pela presença, em suas membranas plasmáticas, de numerosos receptores específicos para HDL, que se ligam aos receptores e, em seguida, são captadas pelas células.

O colesterol das LDL é frequentemente designado como colesterol "ruim", visto que a presença de uma concentração plasmática elevada pode estar associada a aumento do depósito de colesterol nas paredes arteriais e a maior incidência de ataques cardíacos. (A designação "ruim" não deve obscurecer o fato de que o colesterol das LDL é essencial para fornecer às células o colesterol de que necessitam para sintetizar as membranas celulares e, no caso das gônadas e das glândulas suprarrenais, os hormônios esteroides.) Utilizando os mesmos critérios, o colesterol das HDL foi designado como colesterol "bom".

O único e melhor indicador da probabilidade de desenvolvimento de doença aterosclerótica não é necessariamente a concentração plasmática total de colesterol, porém a razão entre o colesterol das LDL plasmáticas e o colesterol das HDL plasmáticas – quanto menor a razão, mais baixo o risco. O tabagismo, que constitui um fator de risco conhecido para infarto do miocárdio, reduz os níveis plasmáticos de HDL, enquanto uma redução do peso (nos indivíduos com sobrepeso) e o exercício regular habitualmente os aumentam. O estrogênio não apenas diminui as LDL, como também aumenta as HDL, o que explica, em parte, por que a incidência de doença arterial coronária é menor em mulheres na pré-menopausa do que nos homens. Depois da menopausa, os valores do colesterol e as taxas de doença arterial coronária em mulheres que não se submetem à terapia de reposição de estrogênio tornam-se semelhantes aos dos homens.

Foram identificados diversos distúrbios do metabolismo do colesterol. Na ***hipercolesterolemia familiar***, por exemplo, os receptores de LDL estão diminuídos em número ou não são funcionais. Em consequência, as LDL acumulam-se no sangue e alcançam níveis muito elevados. Se não for tratada, essa doença pode resultar em aterosclerose e doença cardíaca em uma idade inusitadamente jovem.

Por fim, está se tornando cada vez mais evidente que as LDL existem em pelo menos duas formas diferentes ("a" e "b"), que se distinguem pelo seu tamanho. A menor dessas formas, a LDL-b, parece estar mais estreitamente associada à doença humana e constitui atualmente o foco de pesquisas consideráveis.

Aminoácidos absorvidos. Alguns aminoácidos são absorvidos pelas células hepáticas e utilizados na síntese de uma variedade de proteínas, incluindo enzimas hepáticas ou proteínas plasmáticas, ou são convertidos em intermediários semelhantes a carboidratos, conhecidos como **α-cetoácidos**, pela remoção do grupo amino. Esse processo é denominado desaminação. Os grupos amino são utilizados para a síntese de ureia no fígado, que entra no sangue e é excretada pelos rins. Os α-cetoácidos podem entrar no ciclo de Krebs (ciclo do ácido tricarboxílico) (ver Capítulo 3, Figura 3.43) e podem ser catabolizados para fornecer energia às células hepáticas. Além disso, podem ser usados na síntese de ácidos graxos, participando, assim, da síntese de gordura pelo fígado.

Os aminoácidos ingeridos não são, em sua maioria, captados pelas células hepáticas, porém entram em outras células (ver Figura 16.1), onde são utilizados na síntese de proteínas. Todas as células necessitam de um suprimento constante de aminoácidos para síntese de proteínas e participação no metabolismo proteico.

A síntese de proteína é representada por uma seta tracejada na Figura 16.1 para chamar a atenção para um fato importante: ocorre síntese efetiva de proteínas durante o estado absortivo, porém essa síntese apenas repõe as proteínas catabolizadas durante o estado pós-absortivo. Em outras palavras, os aminoácidos em excesso não são armazenados como proteína, como ocorre com a glicose, que é armazenada como glicogênio, ou com a glicose e a gordura, que são armazenadas como triglicerídios. Na verdade, os aminoácidos ingeridos além daqueles necessários para manter uma taxa estável de renovação proteica são convertidos em carboidratos ou triglicerídios. Por conseguinte, o consumo de grandes quantidades de proteína não produz, em si, um aumento na proteína corporal total. Entretanto, o consumo diário aumentado de proteína fornece os aminoácidos necessários para sustentar as elevadas taxas de síntese proteica que ocorrem nas crianças em crescimento ou nos adultos que aumentam a sua massa muscular por meio de exercícios de levantamento de peso.

O **Quadro 16.1** fornece um resumo do metabolismo dos nutrientes durante o estado absortivo.

Quadro 16.1	Resumo do metabolismo dos nutrientes durante o estado absortivo.
A energia é fornecida principalmente pelos carboidratos absorvidos em uma refeição típica	
Ocorre captação efetiva de glicose pelo fígado	
Uma certa quantidade de carboidratos é armazenada na forma de glicogênio no fígado e no músculo; entretanto, os carboidratos e as gorduras que ultrapassam a quantidade usada para energia são, em sua maior parte, armazenados na forma de gordura no tecido adiposo	
Ocorre alguma síntese de proteínas corporais a partir dos aminoácidos absorvidos. Os aminoácidos remanescentes da proteína dietética são utilizados para energia ou convertidos em gordura	

Estado pós-absortivo

Quando o estado absortivo termina, a síntese efetiva de glicogênio, triglicerídios e proteína cessa e começa a ocorrer o catabolismo efetivo de todas essas substâncias. Os eventos que ocorrem no estado pós-absortivo estão resumidos na **Figura 16.3**. A importância global desses eventos pode ser compreendida em termos do problema essencial observado durante o estado pós-absortivo: não está havendo nenhuma absorção de glicose pelo sistema digestório; contudo, a concentração plasmática de glicose precisa ser mantida homeostaticamente, visto que o sistema nervoso central normalmente só utiliza glicose como fonte de energia. Se a concentração plasmática de glicose diminuir de modo excessivo, aparecem alterações na atividade neural, que incluem desde comprometimento sutil da função mental até convulsões, coma e até mesmo morte.

À semelhança do colesterol, o controle do balanço da glicose fornece outro exemplo clássico do princípio geral de fisiologia segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. Os eventos que mantêm a concentração plasmática de glicose são divididos em duas categorias: (1) reações que fornecem fontes de glicose sanguínea; e (2) utilização celular da gordura para energia, "preservando", assim, a glicose.

Fontes de glicose sanguínea. As fontes de glicose no sangue durante o estado pós-absortivo são as seguintes (ver Figura 16.3):

- **Glicogenólise**, que se refere à hidrólise das reservas de glicogênio em monômeros de glicose 6-fosfato, ocorre no fígado. Em seguida, a glicose 6-fosfato é convertida enzimaticamente em glicose que entra então no sangue. A glicogenólise hepática começa dentro de poucos segundos após um estímulo apropriado, como ativação do sistema nervoso simpático. Em consequência, constitui a primeira linha de defesa para manter a concentração plasmática de glicose dentro de uma faixa homeostática. Entretanto, a quantidade de glicose disponível a partir dessa fonte pode suprir as necessidades do corpo por apenas algumas horas até que o glicogênio hepático sofra depleção quase completa.

  Ocorre também glicogenólise no músculo esquelético, que contém aproximadamente a mesma quantidade de glicogênio que o fígado. Todavia, diferentemente do fígado, as células musculares carecem da enzima necessária para formar glicose a partir da glicose 6-fosfato produzida durante a glicogenólise; por conseguinte, o glicogênio muscular não constitui uma fonte de glicose sanguínea. Em vez disso, a glicose 6-fosfato sofre glicólise dentro das células musculares, produzindo ATP, piruvato e lactato. O ATP e o piruvato são usados diretamente pela célula muscular. Entretanto, uma determinada quantidade de lactato entra no sangue, circula até o fígado e é utilizada para sintetizar glicose, que, em seguida, pode deixar as células hepáticas para entrar na corrente sanguínea. Por conseguinte, o glicogênio muscular contribui indiretamente para a glicose sanguínea por meio do processamento hepático do lactato
- O catabolismo dos triglicerídios no tecido adiposo produz glicerol e ácidos graxos, um processo denominado **lipólise**. Em seguida, o glicerol e os ácidos graxos entram na corrente sanguínea por difusão. O glicerol que alcança o fígado é utilizado na síntese de glicose. Por conseguinte, uma importante fonte de glicose durante o estado pós-absortivo é constituída pelo glicerol liberado quando os triglicerídios do tecido adiposo são degradados
- Dentro de poucas horas após o início do estado pós-absortivo, a proteína passa a constituir outra fonte de glicose sanguínea. Grandes quantidades de proteínas no músculo e em outros tecidos podem ser catabolizadas, sem causar disfunção celular grave. Naturalmente, existem limites para esse processo, e a perda continuada de proteína durante um jejum prolongado significa, em última análise, uma ruptura da função celular, doença e morte. Entretanto, antes que esse ponto seja alcançado, a degradação das proteínas pode fornecer grandes quantidades de aminoácidos. Esses aminoácidos entram na corrente sanguínea e são captados pelo fígado, onde alguns podem ser metabolizados a glicose pela via dos α-cetoácidos. Em seguida, essa glicose é liberada no sangue.

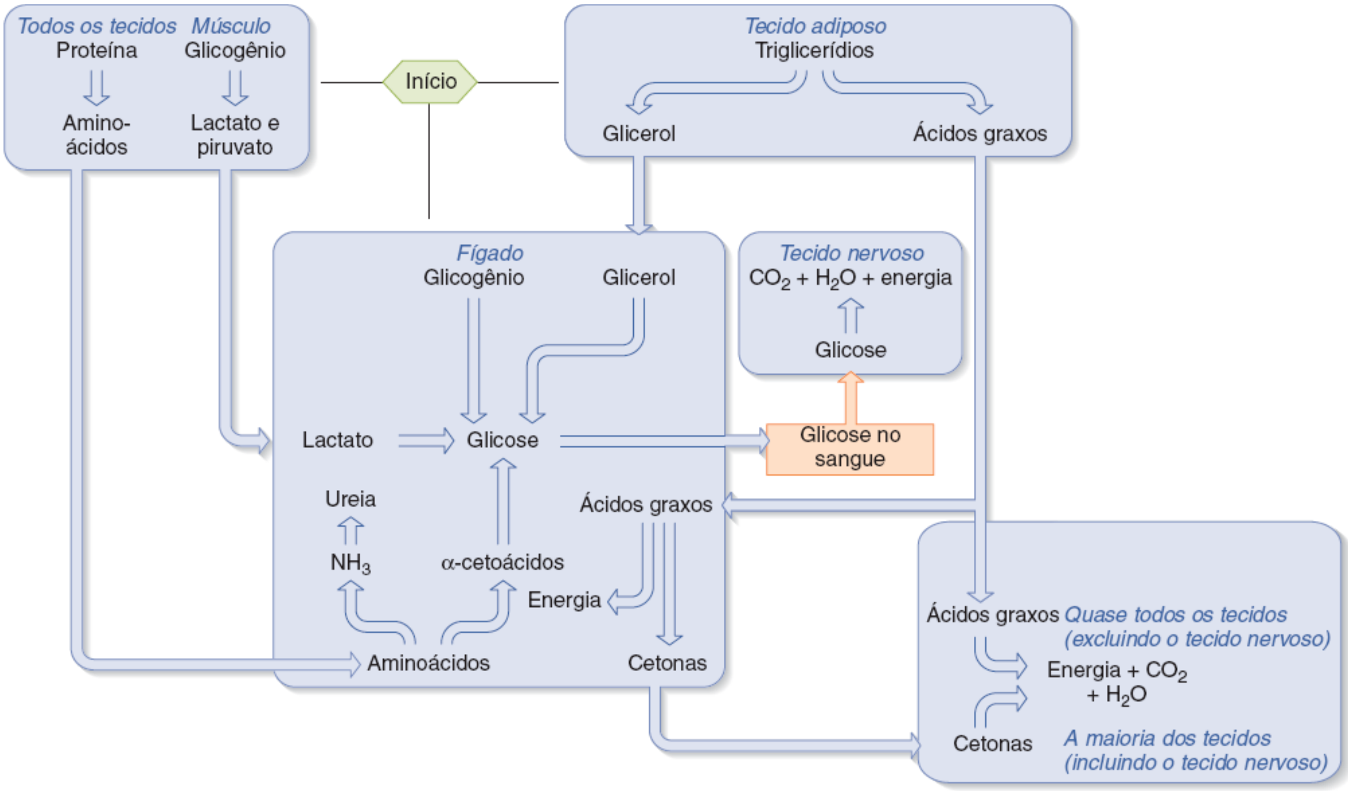


Figura 16.3 Principais vias metabólicas do estado pós-absortivo. O foco central é a regulação da concentração de glicose no sangue. Todas as setas entre os boxes indicam o transporte da substância pelo sangue.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Um princípio geral de fisiologia é o de que os processos fisiológicos necessitam da transferência e equilíbrio da matéria e energia. Como esse princípio é evidente nos eventos metabólicos que ocorrem no estado pós-absortivo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A síntese de glicose a partir de precursores como os aminoácidos e o glicerol é conhecida como **gliconeogênese** – isto é, "criação de nova glicose". Durante um jejum de 24 h, a gliconeogênese fornece aproximadamente 180 g de glicose. Embora historicamente esse processo fosse considerado como quase totalmente realizado pelo fígado, com uma pequena contribuição dos rins, evidências recentes sugerem fortemente que os rins contribuem muito mais para a gliconeogênese do que se acreditava anteriormente.

Preservação da glicose (utilização da gordura). Os 180 g de glicose por dia, aproximadamente, produzidos pela gliconeogênese no fígado (e nos rins) durante o jejum fornecem cerca de 720 kcal de energia. Conforme descrito adiante neste capítulo, o gasto energético total típico de um adulto de constituição média é de 1.500 a 3.000 kcal/dia. Por conseguinte, a gliconeogênese é incapaz de suprir todas as demandas energéticas do corpo durante o jejum. Por conseguinte, é necessário que ocorra um ajuste durante a transição do estado absortivo para o estado pós-absortivo. A maioria dos órgãos e dos tecidos, excluindo o sistema nervoso, diminui significativamente o catabolismo da glicose e aumenta a utilização da gordura, que passa a constituir a principal fonte de energia. Esse ajuste metabólico, conhecido como **preservação da glicose**, "poupa" a glicose produzida pelo fígado para uso pelo sistema nervoso.

A etapa essencial nesse ajuste é a lipólise, isto é, catabolismo dos triglicerídios do tecido adiposo, que libera glicerol e ácidos graxos no sangue. Descrevemos a lipólise anteriormente em termos de sua importância no fornecimento de glicerol ao fígado como substrato para a síntese de glicose. Agora, o foco será nos ácidos graxos liberados, que circulam ligados à albumina, a proteína plasmática que atua como transportador dessas moléculas hidrofóbicas. (Apesar dessa ligação às proteínas, eles são conhecidos como ácidos graxos livres [AGL], visto que estão "livres" de sua ligação ao glicerol.) Os AGL circulantes são captados e metabolizados por quase todos os tecidos, *excluindo o sistema nervoso*. Eles fornecem energia de duas maneiras (ver o Capítulo 3 para maiores detalhes): (1) primeiro, eles sofrem betaoxidação para produzir átomos de hidrogênio (que prosseguem para participar na fosforilação oxidativa) e acetil-CoA, e (2) a acetil-CoA entra no ciclo de Krebs e é catabolizada de dióxido de carbono e água.

Entretanto, no caso especial do fígado, a maior parte da acetil-CoA que ele forma a partir dos ácidos graxos durante o estado pós-absortivo não entra no ciclo de Krebs, mas é processado em três compostos, coletivamente denominados **cetonas** ou corpos cetônicos. (*Nota*: as cetonas não são o mesmo que os α-cetoácidos, os quais, como vimos, são metabólitos dos aminoácidos.) As

cetonas são liberadas no sangue e fornecem uma importante fonte de energia durante o jejum prolongado para muitos tecidos, *incluindo* os do sistema nervoso, que são capazes de oxidá-las por meio do ciclo de Krebs. Uma das cetonas é a acetona, parte da qual é exalada e responsável, em parte, pelo odor distinto da respiração de indivíduos que estão em jejum prolongado.

O resultado final da utilização de ácidos graxos e de cetonas durante o jejum consiste no fornecimento de energia para o corpo, poupando, ao mesmo tempo, a glicose para o encéfalo e o sistema nervoso. Além disso, conforme já enfatizado, o encéfalo pode utilizar as cetonas como uma fonte de energia, e ele o faz cada vez mais à medida que as cetonas se acumulam no sangue durante os primeiros dias de jejum. O valor desse fenômeno para a sobrevivência é significativo; quando o encéfalo reduz a sua necessidade de glicose com o uso das cetonas, é necessária uma degradação muito menor de proteínas para suprir os aminoácidos para a gliconeogênese. Em consequência, a capacidade de suportar um jejum prolongado aumenta, sem dano tecidual grave.

O **Quadro 16.2** fornece um resumo dos eventos do estado pós-absortivo. Os efeitos combinados da glicogenólise, da gliconeogênese e do desvio para a utilização da gordura são tão eficientes que, depois de vários dias de jejum completo, a concentração plasmática de glicose só está diminuída em alguns pontos percentuais. Depois de 1 mês, a redução é de apenas 25% (embora isso ocorra muito mais cedo em indivíduos muito magros).

Quadro 16.2	Resumo do metabolismo dos nutrientes durante o estado pÓs-absortivo.
A síntese de glicogênio, de gordura e de proteínas está reduzida, e ocorre degradação efetiva	
A glicose é formada no fígado tanto a partir do glicogênio armazenado nesse órgão quanto pela gliconeogênese a partir do lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos no sangue. Os rins também realizam a gliconeogênese durante o jejum prolongado	
A glicose produzida no fígado (e nos rins) é liberada no sangue, porém a sua utilização como fonte de energia é acentuadamente reduzida no músculo e em outros tecidos não neurais	
A lipólise libera ácidos graxos do tecido adiposo na corrente sanguínea, e a oxidação desses ácidos graxos pela maioria das células e das cetonas produzidas a partir deles pelo fígado fornece a maior parte do suprimento energético do corpo	
O encéfalo continua utilizando glicose, mas também começa a usar cetonas, à medida que se acumulam no sangue	

16.2 Controle endócrino e neural dos estados absortivo e pós-absortivo

Iremos tratar agora dos fatores endócrinos e neurais que controlam e integram essas vias metabólicas. Iremos nos concentrar principalmente nas seguintes questões, que estão resumidas na **Figura 16.4**: (1) o que controla o anabolismo efetivo das proteínas, do glicogênio e dos triglicerídios na fase absortiva, e o catabolismo efetivo no estado pós-absortivo?; (2) o que induz as células a utilizar principalmente glicose como fonte de energia durante o estado absortivo, porém gordura durante o estado pós-absortivo?; (3) o que estimula a captação efetiva de glicose pelo fígado durante o estado absortivo, porém a gliconeogênese e a liberação de glicose durante o estado pós-absortivo?

Os controles mais importantes dessas transições da alimentação para o jejum e vice-versa são realizados por dois hormônios pancreáticos – a **insulina** e o **glucagon**. Os hormônios epinefrina e cortisol das glândulas suprarrenais, o hormônio do crescimento da adeno-hipófise e os nervos simpáticos do fígado e do tecido adiposo também desempenham um papel.

A insulina e o glucagon são hormônios polipeptídicos secretados pelas **ilhotas de Langerhans** (ou, simplesmente, ilhotas pancreáticas), que consistem em agrupamentos de células endócrinas no pâncreas. Existem vários tipos distintos de células das ilhotas, e cada uma delas secreta um hormônio diferente. As células beta (ou células B) constituem a fonte de insulina, enquanto as células alfa (ou células A) fornecem a fonte de glucagon. Existem outras moléculas secretadas por outras células das ilhotas, porém as funções dessas outras moléculas não estão tão bem definidas nos seres humanos.

Insulina

A insulina é o controlador mais importante do metabolismo orgânico. A sua secreção – e, portanto, a sua concentração plasmática – aumenta durante o estado absortivo e diminui no estado pós-absortivo.

Os efeitos metabólicos da insulina são exercidos principalmente sobre as células musculares (tanto cardíacas quanto esqueléticas), os adipócitos e os hepatócitos. A **Figura 16.5** fornece um resumo das respostas mais importantes dessas células-alvo. Se compararmos a parte superior dessa figura com a Figura 16.1 e com o painel da esquerda da Figura 16.4, veremos que as respostas a um aumento da insulina são as mesmas que para os eventos do padrão do estado pós-absortivo. Em contrapartida, os efeitos de uma redução dos níveis plasmáticos de insulina são os mesmos que os eventos do padrão pós-absortivo mostrado na Figura 16.3 e do painel da direita da Figura 16.4. A razão dessas correspondências é que a elevação da concentração plasmática de insulina constitui a principal causa dos eventos do estado absortivo, enquanto uma redução das concentrações plasmáticas de insulina é a principal causa dos eventos pós-absortivos.

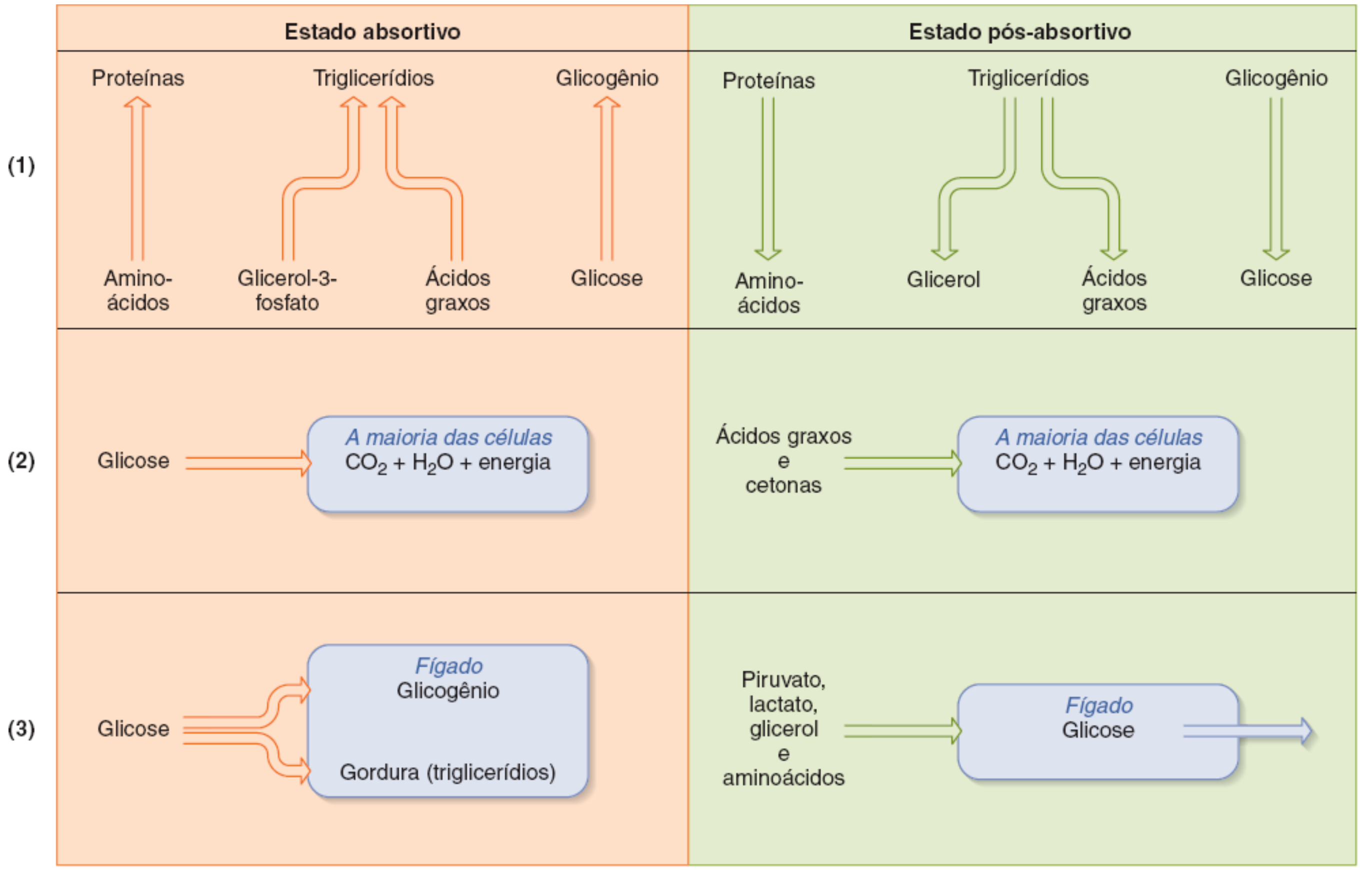


Figura 16.4 Resumo dos pontos críticos na transição do estado absortivo para o estado pós-absortivo. O termo *estado absortivo* poderia ser substituído por *ações da insulina*; enquanto o termo *estado pós-absortivo,* por *resultados da diminuição da insulina.* Os números na margem esquerda referem-se às questões discutidas no texto.

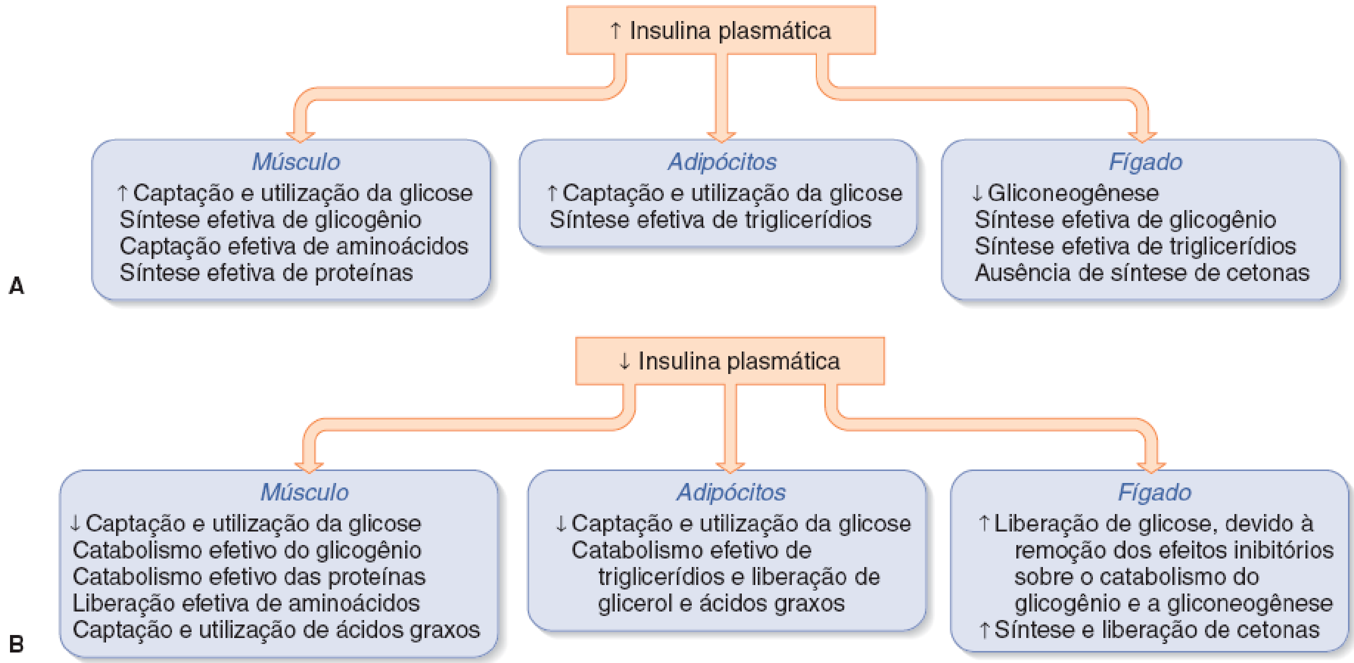


Figura 16.5 Resumo das respostas globais das células-alvo a aumento (**A**) ou diminuição (**B**) das concentrações plasmáticas de insulina. As respostas em (**A**) são praticamente idênticas aos eventos do estado absortivo da Figura 16.1 e ao painel da esquerda da Figura 16.4; as respostas em (**B**) são praticamente idênticas aos eventos do estado pós-absortivo da Figura 16.3 e do painel da direita da Figura 16.4.

À semelhança de todos os hormônios polipeptídicos, a insulina produz seus efeitos por meio de sua ligação a receptores específicos existentes na membrana plasmática de suas células-alvo. Essa ligação desencadeia vias de transdução de sinais, que influenciam as proteínas de transporte da membrana plasmática e as enzimas intracelulares da célula-alvo. Por exemplo, nas células musculares esqueléticas e adipócitos, o aumento na concentração de insulina estimula as vesículas citoplasmáticas que contêm determinado tipo de transportador de glicose (GLUT-4) em suas membranas para se fundir com a membrana plasmática (**Figura 16.6**). O aumento no número de transportadores de glicose da membrana plasmática em consequência dessa fusão resulta

em maior taxa de difusão da glicose do líquido extracelular para dentro das células por difusão facilitada. Esse movimento regulado de um transportador transmembrana ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual a troca controlada de materiais (neste caso, a glicose) ocorre entre compartimentos e através das membranas celulares.

Conforme assinalado no Capítulo 4, lembre-se de que a glicose penetra na maioria das células do corpo por difusão facilitada. Entretanto, esse processo é mediado por múltiplos subtipos de transportadores de glicose, e o subtipo GLUT-4, que é regulado pela insulina, é encontrado principalmente nas células do músculo esquelético e nos adipócitos. Um aspecto de grande significado é o fato de que as células do encéfalo expressam um subtipo diferente de GLUT, que possui afinidade muito alta pela glicose, e cuja atividade *não* depende da glicose; esse subtipo está sempre presente nas membranas plasmáticas dos neurônios do encéfalo. Isso assegura que, mesmo se os níveis plasmáticos de insulina estiverem muito baixos, como ocorre durante o jejum prolongado, as células do encéfalo podem continuar captando a glicose do sangue e manter a sua função.

A descrição das numerosas enzimas cujas atividades e/ou concentrações são influenciadas pela insulina está além do escopo deste livro, porém o padrão geral é mostrado na **Figura 16.7** como referência e para ilustrar vários princípios. A informação essencial que precisa ser entendida sobre as ações da insulina consiste nas respostas finais das células-alvo (*i. e.*, o material resumido na Figura 16.5). A Figura 16.7 mostra algumas das reações bioquímicas específicas subjacentes a essas respostas.

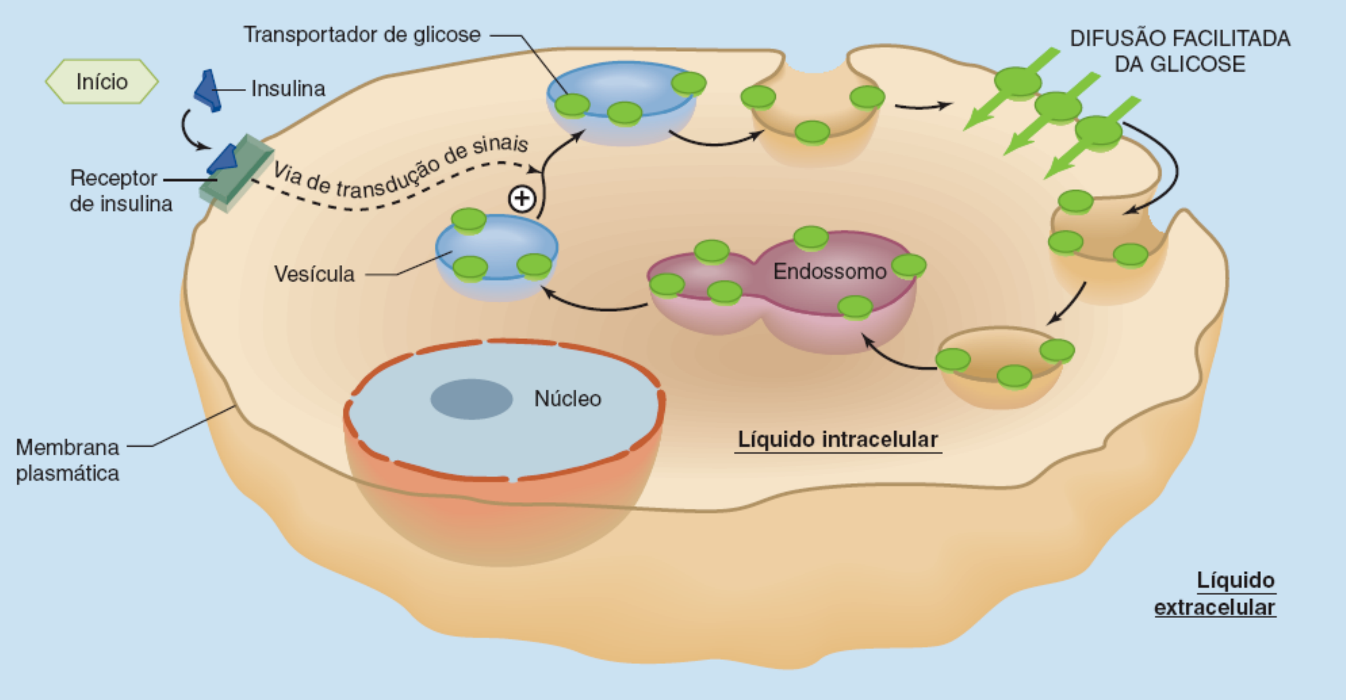


Figura 16.6 Estimulação pela insulina da translocação dos transportadores de glicose das vesículas citoplasmáticas para a membrana plasmática nas células do músculo esquelético e nas células do tecido adiposo. Observe que esses transportadores são constantemente reciclados por endocitose a partir da membrana plasmática de volta às vesículas através dos endossomos. Enquanto os níveis de insulina estiverem elevados, todo o ciclo continua, e o número de transportadores na membrana plasmática permanece elevado. Este é o mecanismo pelo qual a insulina diminui a concentração plasmática de glicose. Em contrapartida, quando a concentração de insulina diminui, o ciclo é rompido, as vesículas acumulam-se no citoplasma, e o número de transportadores na membrana plasmática diminui. Por conseguinte, na ausência de insulina, a concentração plasmática de glicose aumenta, visto que o transporte de glicose do plasma para dentro das células está reduzido.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é a vantagem de possuir transportadores de glicose dependentes de insulina já sintetizados e pré-acondicionados em uma célula, mesmo antes de ser estimulada pela insulina?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

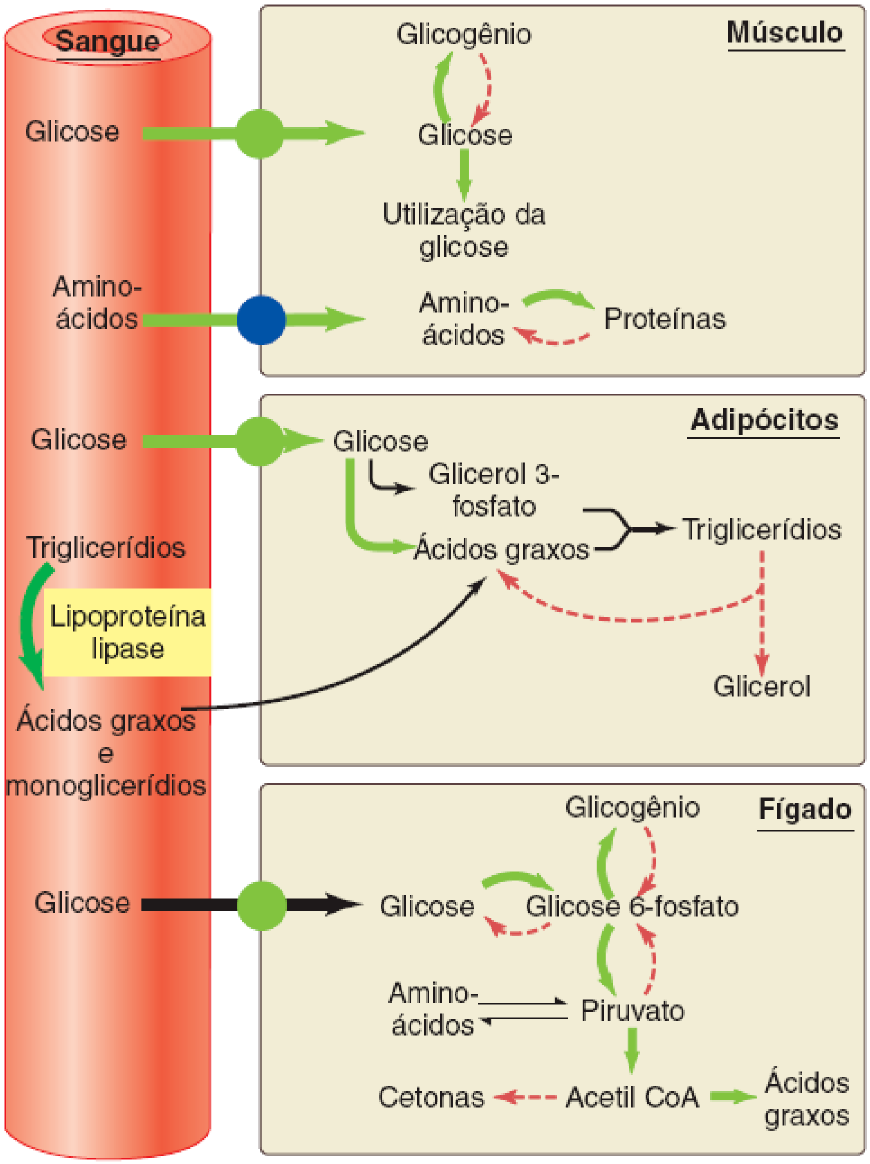


Figura 16.7 Ilustração dos eventos bioquímicos fundamentais que constituem a base das respostas das células-alvo à insulina, conforme resumido na Figura 16.5. Cada seta verde indica um processo estimulado pela insulina, enquanto uma seta vermelha tracejada indica inibição pela insulina. Com exceção dos efeitos sobre as proteínas de transporte da glicose e dos aminoácidos, todos os outros efeitos são exercidos sobre enzimas sensíveis à insulina. As setas curvas indicam vias cuja reversibilidade é mediada por diferentes enzimas; essas enzimas são comumente aquelas influenciadas pela insulina e por outros hormônios. As setas pretas são processos que não são *diretamente* afetados pela insulina, porém intensificados quando os níveis de insulina estão aumentados, em consequência da ação de massa.

Um importante princípio ilustrado na Figura 16.7 é que, em cada uma de suas células-alvo, a insulina desencadeia suas respostas finais por meio de múltiplas ações. Por exemplo, consideremos seus efeitos sobre as células musculares esqueléticas. Nessas células, a insulina favorece a formação e o armazenamento do glicogênio ao (1) aumentar o transporte de glicose para dentro da célula, (2) estimular a enzima-chave (**glicogênio sintase**), que catalisa a etapa limitadora de velocidade na síntese do glicogênio, e (3) inibir a enzima-chave (**glicogênio fosforilase**), que catalisa o catabolismo do glicogênio. Em consequência, a insulina favorece a transformação da glicose e o seu armazenamento na forma de glicogênio no músculo esquelético por meio de três mecanismos. De modo semelhante, para síntese de proteínas, nas células musculares esqueléticas, a insulina (1) aumenta o número de transportadores ativos da membrana plasmática para os aminoácidos, aumentando, assim, o transporte de aminoácidos para dentro das células; (2) estimula as enzimas ribossômicas que medeiam a síntese de proteínas a partir desses aminoácidos; e (3) inibe as enzimas que medeiam o catabolismo proteico.

Controle da secreção de insulina. O principal fator de controle da secreção de insulina é a concentração plasmática de glicose. A elevação da concentração plasmática de glicose, como o que ocorre depois de uma refeição contendo carboidratos, atua sobre as células beta das ilhotas de Langerhans, estimulando a secreção de insulina, enquanto a diminuição da glicose plasmática remove o estímulo para a secreção de insulina. A natureza de retroalimentação desse sistema é mostrada na Figura 16.8; depois de uma refeição, a elevação da concentração plasmática de glicose estimula a secreção de insulina. A insulina estimula a entrada de glicose no músculo e no tecido adiposo, bem como a captação efetiva de glicose pelo fígado, e não a sua saída efetiva. Subsequentemente, esses efeitos reduzem o nível de glicemia para o seu valor de pré-refeição, removendo, dessa maneira, o

estímulo para a secreção de insulina e induzindo o seu retorno aos níveis anteriores. Este é um exemplo clássico de um processo homeostático regulado por retroalimentação negativa.

Além da concentração plasmática de glicose, a secreção de insulina é controlada por vários outros fatores (**Figura 16.9**). Por exemplo, o aumento nas concentrações de aminoácidos estimula a secreção de insulina. Este é outro controle por retroalimentação negativa; as concentrações de aminoácidos aumentam no sangue após a ingestão de uma refeição contendo proteínas, e o aumento dos níveis plasmáticos de insulina estimula a captação desses aminoácidos pelo músculo e por outras células, reduzindo, assim, as suas concentrações.

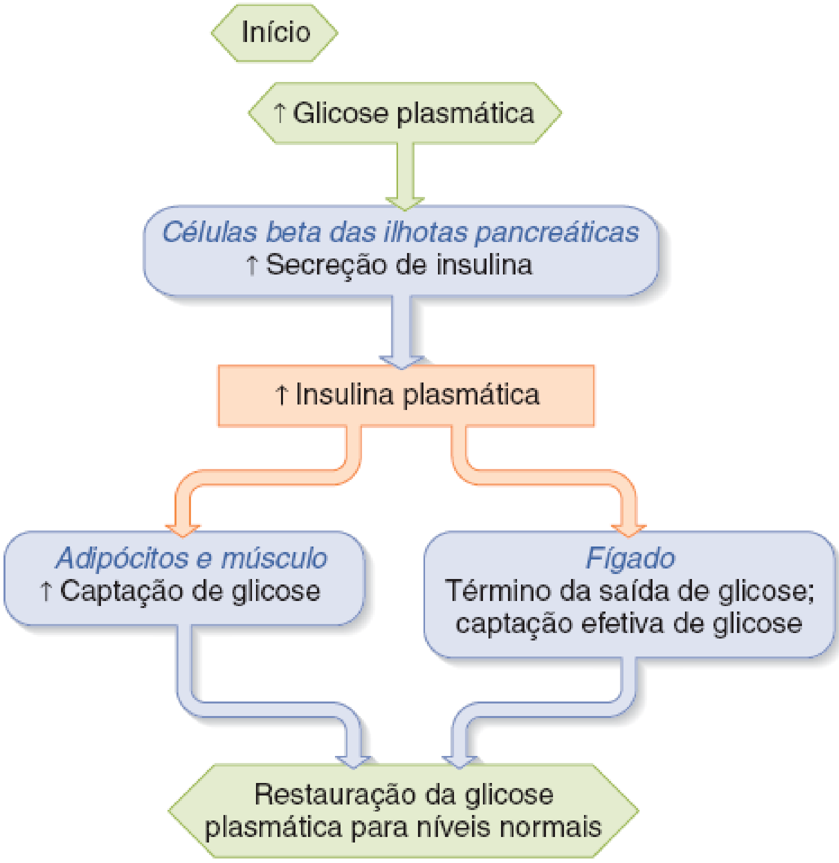


Figura 16.8 Natureza do controle da glicose plasmática sobre a secreção de insulina. À medida que a concentração de glicose aumenta no plasma (p. ex., depois de uma refeição contendo carboidratos), a secreção de insulina é rapidamente estimulada. O aumento da insulina estimula o transporte de glicose do líquido extracelular para dentro das células, diminuindo, assim, as concentrações plasmáticas de glicose. A insulina também atua para inibir a saída hepática da glicose.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Observe que o encéfalo não é sensível à insulina. Por que isso é vantajoso?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

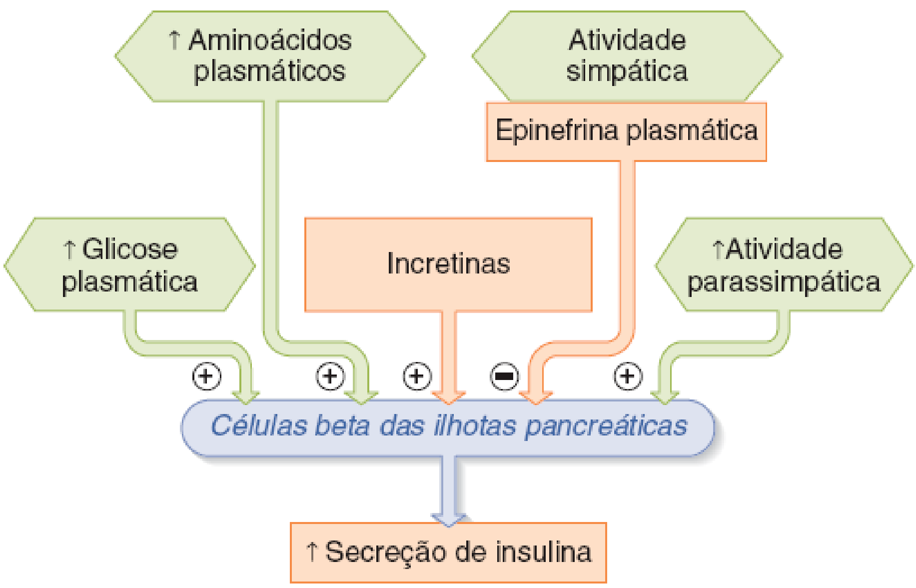


Figura 16.9 Principais controles da secreção de insulina. Os símbolos ⊕ e ⊖ representam, respectivamente, ações estimulantes e inibitórias. As incretinas são hormônios gastrintestinais que atuam como sinais antecipatórios para o pâncreas.

Existem também controles hormonais importantes sobre a secreção de insulina. Por exemplo, uma família de hormônios, conhecidos como **incretinas** – secretados por células enteroendócrinas do sistema digestório em resposta ao consumo de alimento –, amplifica a resposta da insulina à glicose. As principais incretinas incluem o peptídio semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP). As ações das incretinas proporcionam um componente antecipatório (*feedforward*) para a regulação da glicose durante a ingestão de uma refeição. Em consequência, a secreção de insulina aumenta mais do que o faria se a concentração plasmática de glicose fosse o único controlador, minimizando, assim, o pico absortivo da concentração plasmática de glicose. Esse mecanismo minimiza a probabilidade da ocorrência de grandes elevações da glicose plasmática depois de uma refeição, o que, entre outros efeitos, poderia ultrapassar a capacidade dos rins de reabsorver por completo toda a glicose que aparece no filtrado nos néfrons renais. Um análogo do GLP-1 é atualmente utilizado para o tratamento do diabetes melito do tipo 2, uma doença em que o pâncreas frequentemente não produz insulina suficiente, e as células do corpo são menos responsivas à insulina. A injeção desse análogo antes de uma refeição pode aumentar a concentração circulante de insulina do indivíduo o suficiente para compensar a sensibilidade diminuída das células à insulina. As manifestações clínicas das diferentes formas de diabetes melito serão descritas posteriormente, neste capítulo.

Por fim, os impulsos dos neurônios autônomos para as ilhotas de Langerhans também influenciam a secreção de insulina. A ativação dos neurônios parassimpáticos, que ocorre durante a ingestão de uma refeição, estimula a secreção de insulina e constitui um segundo tipo de regulação antecipatória (*feedforward*). Por outro lado, a ativação dos neurônios simpáticos para as ilhotas ou a elevação da concentração plasmática de epinefrina (o hormônio secretado pela medula suprarrenal) inibem a secreção de insulina. A importância dessa relação para a resposta do corpo a baixos níveis plasmáticos de glicose (hipoglicemia), ao estresse e ao exercício – situações nas quais ocorre aumento da atividade simpática – será descrita posteriormente, neste capítulo; todavia, todas são situações nas quais um aumento da concentração plasmática de glicose seria benéfico.

Em resumo, a insulina desempenha a principal função no controle dos ajustes metabólicos necessários para o consumo de alimento ou o jejum. Entretanto, outros fatores hormonais e neurais também desempenham funções significativas. Todos se opõem à ação da insulina de uma maneira ou de outra e são conhecidos como **controles contrarreguladores da glicose.** Conforme descrito a seguir, os mais importantes desses controles são o glucagon, a epinefrina, os nervos simpáticos, o cortisol e o hormônio do crescimento.

Glucagon

Conforme assinalado anteriormente, o glucagon é o hormônio polipeptídico produzido pelas células alfa das ilhotas pancreáticas. Os principais efeitos fisiológicos do glucagon ocorrem no fígado e opõem-se aos da insulina (**Figura 16.10**). Por conseguinte, o glucagon (1) estimula a glicogenólise, (2) estimula a gliconeogênese e (3) estimula a síntese de cetonas. Os resultados globais consistem em elevação das concentrações plasmáticas de glicose e de cetonas, que são importantes para o período pós-absortivos, e na prevenção da hipoglicemia. Os efeitos do glucagon sobre a função dos adipócitos nos seres humanos, se houver algum, ainda não foram elucidados.

O principal estímulo para a secreção de glucagon consiste em uma redução da concentração circulante de glicose (que, por sua vez, provoca uma redução dos níveis plasmáticos de insulina). O valor adaptativo desse reflexo é evidente; uma diminuição na concentração plasmática de glicose induz um aumento da secreção de glucagon no sangue, que, por meio de seus efeitos sobre o metabolismo, atua para restaurar o nível de glicemia normal por meio da glicogenólise e gliconeogênese. Ao mesmo tempo, o glucagon fornece cetonas para a sua utilização pelo encéfalo. Em contrapartida, o aumento da concentração plasmática de glicose inibe a secreção de glucagon, ajudando, assim, a normalizar a concentração plasmática de glicose. Em consequência, durante o estado pós-absortivo, observa-se aumento da razão glucagon/insulina no plasma, e isso é quase totalmente responsável pela transição do estado absortivo para o pós-absortivo. As ações duplas e opostas do glucagon e da insulina sobre a homeostasia da glicose ilustram claramente o princípio geral da fisiologia segundo o qual as funções fisiológicas são, em sua maioria, controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

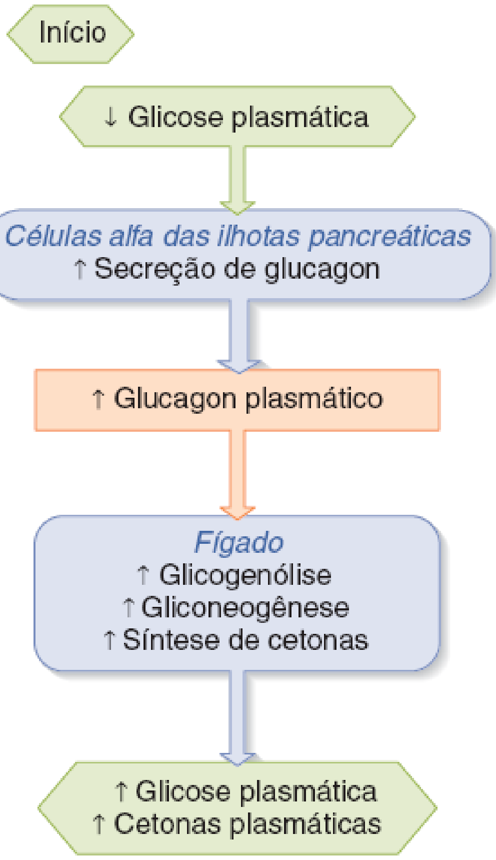


Figura 16.10 Natureza do controle da glicose plasmática sobre a secreção de glucagon.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Tendo em vista os efeitos do glucagon sobre as concentrações plasmáticas de glicose, que efeito você acredita que as reações de luta ou fuga (estresse) devem ter sobre o nível circulante de glucagon?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A secreção de glucagon, à semelhante da secreção de insulina, é controlada não apenas pela concentração plasmática de glicose, mas também por aminoácidos e por impulsos neurais e hormonais para as ilhotas. Por exemplo, aumentos significativos em determinados aminoácidos – como os que podem ocorrer depois de uma refeição rica em proteínas – estimulam um aumento nos níveis plasmáticos de glucagon. Lembre-se de que os aminoácidos também estimulam a secreção de insulina. O glucagon secretado nessas situações ajuda a prevenir a hipoglicemia que pode ocorrer após a elevação dos níveis de insulina em uma refeição rica em proteínas. Em outro exemplo, os nervos simpáticos para as ilhotas estimulam a secreção de glucagon – exatamente o oposto de seu efeito sobre a secreção de insulina. Portanto, o glucagon faz parte das respostas de luta ou fuga que descrevemos em capítulos anteriores. Trata-se de uma maneira pela qual energia adicional, na forma de glicose, é fornecida em situações de estresse ou de emergência.

Epinefrina e nervos simpáticos para o fígado e o tecido adiposo

Conforme assinalado anteriormente, a epinefrina e os nervos simpáticos para as ilhotas pancreáticas inibem a secreção de insulina e estimulam a do glucagon. Além disso, a epinefrina também afeta diretamente o metabolismo dos nutrientes (**Figura 16.11**). Seus principais efeitos diretos incluem a estimulação (1) da glicogenólise tanto no fígado quanto no músculo esquelético, (2) da gliconeogênese no fígado e (3) da lipólise nos adipócitos. A ativação dos nervos simpáticos para o fígado e para o tecido adiposo desencadeia as mesmas respostas desses órgãos do que a epinefrina circulante.

Nos adipócitos, a epinefrina estimula a atividade de uma enzima denominada **lipase sensível ao hormônio (HSL)**. Uma vez ativada, a HSL atua juntamente com outras enzimas para catalisar a degradação dos triglicerídios a ácidos graxos livres e glicerol. Ambos são então liberados na corrente sanguínea, onde atuam diretamente como fonte de energia (ácidos graxos) ou como precursor gliconeogênico (glicerol). De modo não surpreendente, a insulina inibe a atividade da HSL durante o estado absortivo, visto que não seria benéfico degradar a gordura armazenada quando o sangue está recebendo nutrientes provenientes dos alimentos ingeridos. Por conseguinte, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático exerce efeitos sobre o metabolismo orgânico – especificamente, aumento das concentrações plasmáticas de glicose, glicerol e ácidos graxos –, que são opostos aos da insulina.

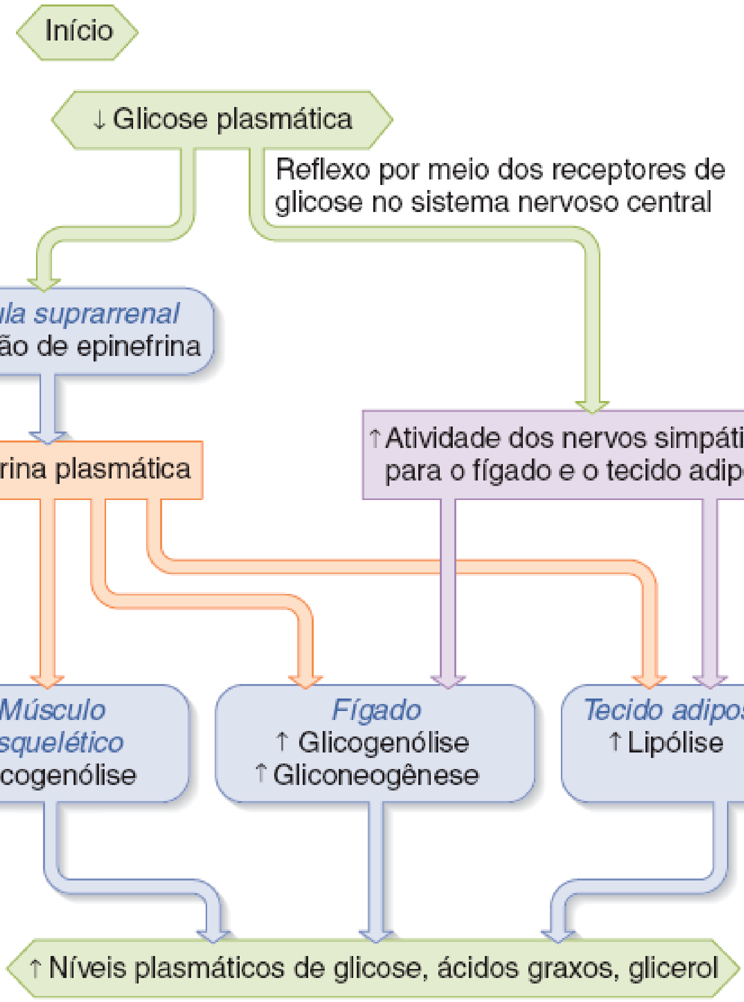


Figura 16.11 Participação do sistema nervoso simpático na resposta a baixa concentração plasmática de glicose (hipoglicemia). A glicogenólise no músculo esquelético contribui para restaurar a glicose plasmática por meio da liberação de lactato, que é convertido em glicose no fígado e liberado no sangue. Conforme mostrado na Figura 16.9 e discutido no texto, lembre-se também de que o sistema nervoso simpático inibe a insulina e estimula a secreção de glucagon, o que contribui ainda mais para o aumento das fontes de energia no plasma.

Como seria previsto a partir desses efeitos, baixos níveis de glicemia levam a aumento tanto na secreção de epinefrina quanto da atividade dos nervos simpáticos que inervam o fígado e o tecido adiposo. Este é o mesmo estímulo que leva a aumento da secreção de glucagon, embora os receptores e as vias sejam totalmente diferentes. Quando a concentração plasmática de glicose diminui, as células sensíveis à glicose no sistema nervoso central (e, possivelmente, no fígado) iniciam os reflexos que levam a aumento da atividade das vias simpáticas para a medula suprarrenal, o fígado e o tecido adiposo. O valor adaptativo da resposta é o mesmo que o da resposta do glucagon à hipoglicemia; o nível de glicemia retorna a seus valores normais, e os ácidos graxos são fornecidos para utilização celular.

Cortisol

O cortisol, o principal glicocorticoide produzido pelo córtex suprarrenal, desempenha uma função permissiva essencial nos ajustes ao jejum. Já descrevemos de que maneira o jejum está associado ao estímulo tanto da gliconeogênese quanto da lipólise; entretanto, nenhuma dessas transformações metabólicas críticas ocorre em grau habitual no indivíduo com deficiência de cortisol. Em outras palavras, a concentração plasmática de cortisol não precisa aumentar muito durante o jejum, porém o cortisol no sangue mantém as concentrações das enzimas-chave do fígado e do tecido adiposo necessárias para a gliconeogênese e a lipólise – por exemplo, a HSL. Por conseguinte, em resposta ao jejum, os indivíduos com deficiência de cortisol podem desenvolver hipoglicemia significativa o suficiente para interferir na função celular. Além disso, o cortisol pode desempenhar mais do que uma função permissiva quando a sua concentração plasmática aumenta efetivamente, como o faz durante o estresse. O cortisol em concentrações elevadas desencadeia numerosos eventos metabólicos geralmente associados ao jejum (**Quadro 16.3**). De fato, o cortisol diminui, na realidade, a sensibilidade das células musculares e das células do tecido adiposo à insulina, o que ajuda a manter a concentração plasmática de glicose durante o jejum, proporcionando, assim, uma fonte regular de energia para o encéfalo. Evidentemente, aqui está outro hormônio que, além do glucagon e da epinefrina, pode exercer ações opostas às da insulina. Com efeito, os indivíduos com níveis plasmáticos patologicamente elevados de cortisol ou que são tratados com

glicocorticoides sintéticos por razões clínicas podem desenvolver sinais/sintomas semelhantes àqueles observados em indivíduos, tais como aqueles com diabetes melito do tipo 2, cujas células não respondem de modo adequado à insulina.

Quadro 16.3	Efeitos do cortisol sobre o metabolismo orgÂnico.
I.	As concentrações basais são permissivas para a estimulação da gliconeogênese e da glicólise no estado pós-absortivo
II.	O aumento das concentrações plasmáticas provoca:
	A. aumento do catabolismo proteico
	B. aumento da gliconeogênese
	C. diminuição da captação de glicose pelas células musculares e pelos adipócitos
	D. aumento da degradação dos triglicerídios
Resultado final: Aumento das concentrações plasmáticas de aminoácidos, glicose e ácidos graxos livres.	

Hormônio do crescimento

Os principais efeitos fisiológicos do hormônio do crescimento (GH) consistem em estimular tanto o crescimento quanto a síntese de proteínas. Em comparação com esses efeitos, aqueles que ele exerce sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios são menos significativos. Entretanto, como no caso do cortisol, tanto a deficiência quanto o excesso de hormônio do crescimento promovem, de fato, anormalidades significativas no metabolismo dos lipídios e dos carboidratos. Os efeitos do GH sobre esses nutrientes, em contraste com aqueles observados no metabolismo das proteínas, assemelham-se aos do cortisol e opõem-se aos da insulina. O GH (1) aumenta a responsividade dos adipócitos a estímulos lipolíticos, (2) estimula a gliconeogênese pelo fígado e (3) reduz a capacidade da insulina de estimular a captação de glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo. Esses três efeitos são frequentemente denominados "efeitos anti-insulina" do GH. Em virtude desses efeitos, alguns dos sinais/sintomas observados em indivíduos com acromegalia (produção excessiva de hormônio do crescimento; ver o Estudo de Caso Clínico no Capítulo 11) assemelham-se àqueles que ocorrem em indivíduos com resistência à insulina devido ao diabetes melito do tipo 2.

O **Quadro 16.4** fornece um resumo do controle contrarregulador do metabolismo.

Hipoglicemia

A **hipoglicemia** é amplamente definida como concentração plasmática de glicose anormalmente baixa. A concentração plasmática de glicose pode cair até valores muito baixos, habitualmente durante o estado pós-absortivo, em indivíduos com vários tipos de distúrbios. A ***hipoglicemia de jejum*** e os distúrbios relativamente incomuns responsáveis por ela podem ser compreendidos em termos da regulação do nível de glicemia e incluem (1) excesso de insulina, devido a um tumor produtor de insulina, a fármacos que estimulem a secreção de insulina ou à administração de uma quantidade muito grande de insulina (se o indivíduo for diabético); e (2) defeito em um ou mais dos controles contrarreguladores da glicose, como, por exemplo, glicogenólise e/ou gliconeogênese inadequadas, devido a doença hepática ou à deficiência de cortisol.

A hipoglicemia de jejum causa muitos sinais/sintomas. Alguns deles – aumento da frequência cardíaca, tremor, nervosismo, sudorese e ansiedade – são explicados pela ativação do sistema nervoso simpático causada de modo reflexo pela hipoglicemia. Outros sintomas, como cefaleia, confusão, tontura, perda da coordenação e fala arrastada, representam as consequências diretas de uma quantidade muito pequena de glicose que alcança os neurônios do encéfalo. Podem ocorrer efeitos neurológicos mais graves, incluindo convulsões e coma, se a concentração plasmática de glicose cair para valores muito baixos.

16.3 Homeostasia da energia no exercício e no estresse

Durante o exercício, muito substrato precisa ser mobilizado para fornecer a energia necessária para a contração do músculo esquelético e do músculo cardíaco. Esses substratos incluem a glicose e os ácidos graxos plasmáticos, bem como o glicogênio do próprio músculo.

Quadro 16.4	RESUMO DOS CONTROLES CONTRARREGULADORES DA GLICOSE.*			
	Glucagon	Epinefrina	Cortisol	Hormônio do crescimento
Glicogenólise	✓	✓		
Gliconeogênese	✓	✓	✓	✓
Lipólise		✓	✓	✓
Inibição da captação de glicose			✓	✓

pelas células musculares e pelos adipócitos	

*✓ indica que o hormônio estimula o processo; a ausência de ✓ indica que o hormônio não exerce efeito fisiológico importante sobre o processo. A epinefrina estimula a glicogenólise tanto no fígado quanto no músculo esquelético, enquanto o glucagon só o faz no fígado.

A glicose plasmática adicional utilizada durante o exercício é suprida pelo fígado, tanto pela degradação das reservas de glicogênio quanto pela gliconeogênese. O glicerol torna-se disponível para o fígado por meio de acentuado aumento da lipólise no tecido adiposo, devido à ativação da HSL, com consequente liberação de glicerol e de ácidos graxos no sangue; os ácidos graxos atuam como fonte adicional de energia para o músculo em exercício.

O que ocorre com a concentração plasmática de glicose durante o exercício? Ela muda muito pouco no exercício leve a moderado em curto prazo e pode até mesmo aumentar ligeiramente com atividade vigorosa em curto prazo, devido às ações contrarreguladoras dos hormônios. Entretanto, durante o exercício prolongado (**Figura 16.12**) – mais de cerca de 90 min –, a concentração plasmática de glicose diminui de modo efetivo, porém habitualmente em menos de 25%. Evidentemente, a liberação de glicose pelo fígado aumenta de modo aproximadamente proporcional ao aumento da utilização da glicose durante o exercício, pelo menos até os estágios mais tardios do exercício prolongado, quando a liberação começa a atrasar.

O perfil metabólico de um indivíduo que pratica exercício – aumentos na produção hepática de glicose, na degradação dos triglicerídios e na utilização dos ácidos graxos – assemelha-se ao de um indivíduo em jejum, e os controles endócrinos também são os mesmos. O exercício caracteriza-se por diminuição na secreção de insulina e por aumento na secreção de glucagon (ver Figura 16.12), e as alterações nas concentrações plasmáticas desses dois hormônios constituem os principais controles durante o exercício. Além disso, a atividade do sistema nervoso simpático aumenta (incluindo a secreção de epinefrina), e a secreção tanto de cortisol quanto de hormônio do crescimento também aumenta.

O que desencadeia a secreção aumentada de glucagon e a diminuição da secreção de insulina durante o exercício? Um sinal, pelo menos durante o exercício *prolongado*, consiste na redução modesta dos níveis plasmáticos de glicose (ver Figura 16.12). Trata-se do mesmo sinal que controla a secreção desses hormônios no jejum. Outros impulsos que ocorrem em todas as intensidades de exercício incluem aumento da epinefrina circulante e atividade aumentada dos neurônios simpáticos que inervam as ilhotas pancreáticas. Por conseguinte, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático característico do exercício não apenas contribui diretamente para a mobilização da energia, por sua ação sobre o fígado e o tecido adiposo, como também contribui indiretamente por meio da inibição da secreção de insulina e estimulação da secreção de glucagon. Esse impulso simpático não é desencadeado por alterações na concentração plasmática de glicose, mas é mediado pelo sistema nervoso central, como parte da resposta neural ao exercício.

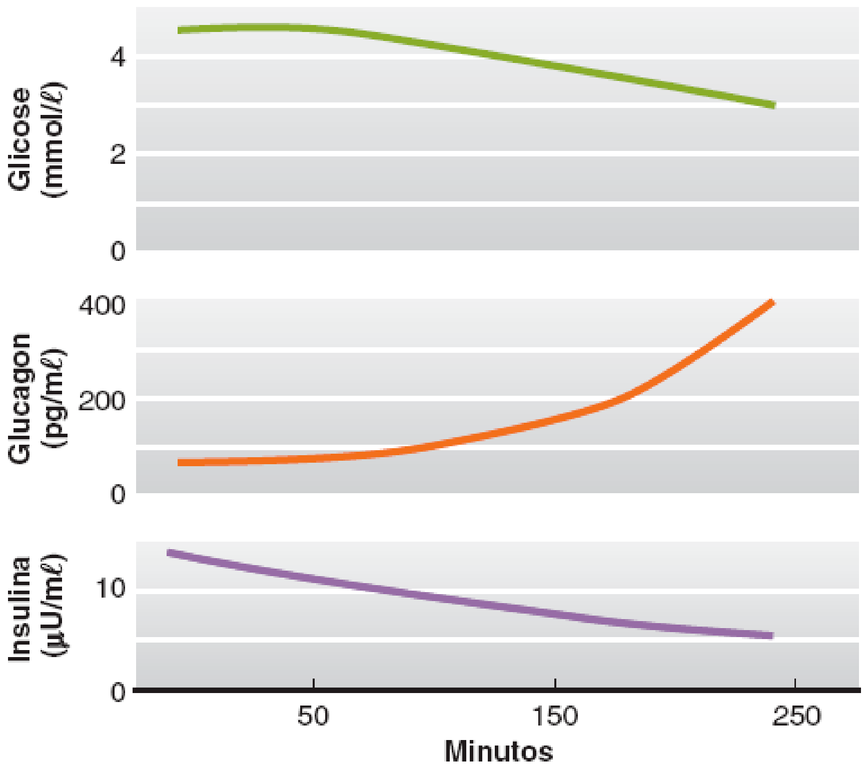


Figura 16.12 Concentrações plasmáticas de glicose, glucagon e insulina durante o exercício moderado prolongado (240 min) em uma intensidade fixa (pg/mℓ = picogramas por mililitro; µU/mℓ = microunidades por mililitro). Fonte: Adaptada de Felig P., and J. Wahren: *New England Journal of Medicine,* **293**:1078 (1975).

Um dos componentes da resposta ao exercício é muito diferente da resposta ao jejum; durante o exercício, a captação e a utilização de glicose pelos músculos esquelético e cardíaco estão aumentadas, ao passo que, durante o jejum, estão acentuadamente reduzidas. Assim, durante o exercício, de que modo o movimento de glicose por difusão facilitada dentro do músculo esquelético pode permanecer elevado mesmo na vigência de concentração plasmática diminuída de insulina e de concentrações plasmáticas elevadas de cortisol e de hormônio do crescimento, todos os quais diminuem a captação de glicose pelo músculo esquelético? Por intermédio de um mecanismo ainda não identificado, a contração muscular provoca a migração de uma reserva intracelular de transportadores de glicose para a membrana plasmática, bem como aumento na síntese dos transportadores. Por esse motivo, embora os músculos durante o exercício necessitem de mais glicose do que os músculos em repouso, é necessário menos insulina para induzir o transporte de glicose para dentro das células musculares. Posteriormente, veremos que esse mecanismo representa um importante fator que explica por que o exercício constitui uma terapia efetiva para o diabetes melito do tipo 2.

O exercício e o estado pós-absortivo não são as únicas situações que se caracterizam pelo perfil endócrino de diminuição dos níveis de insulina e aumento do glucagon, da atividade simpática, do cortisol e do hormônio do crescimento. Esse perfil também é observado em resposta a uma variedade de estresses inespecíficos, tanto físicos quanto emocionais. O valor adaptativo dessas respostas endócrinas ao estresse é que os desvios metabólicos resultantes preparam o corpo para a atividade física (luta ou fuga) diante de um desafio real ou iminente à homeostasia. Além disso, os aminoácidos liberados pelo catabolismo das reservas proteicas do corpo, devido a uma diminuição da insulina e aumento do cortisol, não apenas fornecem energia por meio da gliconeogênese, como também constituem uma fonte potencial de aminoácidos para o reparo tecidual caso ocorra lesão.

O exercício intenso e crônico também pode ser estressante para o corpo humano. Nesses casos, determinadas funções não essenciais diminuem de modo significativo, de modo que os nutrientes possam ser direcionados principalmente para o SNC e o músculo. Uma dessas funções não essenciais é a reprodução. Por conseguinte, os adolescentes envolvidos em esquemas rigorosos de treinamento diário, como ginastas de nível olímpico, podem exibir puberdade tardia. De modo semelhante, as mulheres que realizam exercícios intensos e crônicos podem se tornar temporariamente inférteis, uma condição conhecida como ***amenorreia induzida por exercício*** (ausência de ciclos menstruais regulares – ver Capítulo 17). Essa condição ocorre em várias ocupações que combinam perda de peso e exercício vigoroso, como o que pode ocorrer em bailarinas profissionais. Não se sabe ao certo se ocorre infertilidade induzida por exercício nos homens, porém a maioria das evidências sugere que não.

SEÇÃO A | RESUMO

Eventos dos estados absortivo e pós-absortivo

I. Durante a absorção, a energia é fornecida principalmente pelos carboidratos absorvidos. Ocorre síntese efetiva de glicogênio, triglicerídios e proteínas.
   a. Parte dos carboidratos absorvidos não utilizados para fornecer energia sofre conversão em glicogênio, principalmente no fígado e no músculo esquelético; entretanto, a maior parte é convertida, no fígado e nos adipócitos, em glicerol-3-fosfato e ácidos graxos, que, em seguida, se combinam para formar triglicerídios. O fígado libera seus triglicerídios em lipoproteínas de densidade muito baixa, cujos ácidos graxos são capturados pelos adipócitos.
   b. Os ácidos graxos de alguns triglicerídios absorvidos são utilizados para energia, porém a maior parte é reutilizada na formação de gordura no tecido adiposo.
   c. O colesterol plasmático é um precursor para a síntese de membranas plasmáticas, sais biliares e hormônios esteroides.
   d. A síntese de colesterol pelo fígado é controlada, de modo a regular homeostaticamente a concentração plasmática de colesterol; varia inversamente com o colesterol ingerido.
   e. O fígado também secreta colesterol na bile e o converte em sais biliares.
   f. O colesterol plasmático é transportado principalmente por lipoproteínas de baixa densidade, que o liberam nas células; as lipoproteínas de alta densidade transportam o colesterol das células para o fígado e para células produtoras de esteroides. A razão LDL/HDL correlaciona-se com a incidência de doença cardíaca.
   g. Os aminoácidos absorvidos são convertidos, em sua maioria, em proteínas, porém os aminoácidos em excesso são convertidos em carboidratos e gorduras.
   h. Ocorre captação efetiva de glicose pelo fígado.

II. No estado pós-absortivo, o nível de glicemia é mantido por uma combinação de produção de glicose pelo fígado e desvio da utilização da glicose para a utilização de ácidos graxos e cetonas pela maioria dos tecidos.
   a. A síntese de glicogênio, gorduras e proteínas é reduzida, e ocorre degradação efetiva dessas moléculas.
   b. O fígado forma glicose por glicogenólise de seu próprio glicogênio e por gliconeogênese a partir do lactato e do piruvato (proveniente da degradação do glicogênio muscular), glicerol (a partir da lipólise do tecido adiposo) e aminoácidos (a partir do catabolismo proteico).
   c. A glicólise é diminuída, e a maior parte do suprimento energético do corpo provém da oxidação dos ácidos graxos liberados pela lipólise do tecido adiposo e das cetonas produzidas a partir dos ácidos graxos pelo fígado.
   d. O encéfalo continua utilizando glicose, porém também começa a usar cetonas quando estas se acumulam no sangue.

Controle endócrino e neural dos estados absortivo e pós-absortivo

I. Os principais hormônios secretados pelas ilhotas de Langerhans do pâncreas são a insulina pelas células beta e o glucagon pelas células alfa.
II. A insulina é o hormônio mais importante que controla o metabolismo.
   a. No músculo, a insulina estimula a captação de glicose, a glicólise e a síntese efetiva de glicogênio e proteínas. No tecido adiposo, estimula a captação de glicose e a síntese efetiva de triglicerídios. No fígado, inibe a gliconeogênese e a liberação de glicose e estimula a síntese efetiva de glicogênio e de triglicerídios.
   b. O principal estímulo para a secreção de insulina consiste em aumento da concentração plasmática de glicose, porém a secreção também é influenciada por muitos outros fatores, que estão resumidos na Figura 16.9.
III. O glucagon, a epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento exercem efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios, que são opostos, de uma maneira ou de outra, aos da insulina. Eles aumentam as concentrações plasmáticas de glicose, glicerol e ácidos graxos.
   a. As ações fisiológicas do glucagon são exercidas sobre o fígado, onde o glucagon estimula a glicogenólise, a gliconeogênese e a síntese de cetonas.
   b. O principal estímulo para a secreção de glucagon é a hipoglicemia, porém a secreção também é estimulada por outros impulsos, incluindo os nervos simpáticos para as ilhotas.
   c. A epinefrina liberada da medula suprarrenal em resposta à hipoglicemia estimula a glicogenólise no fígado e no músculo, a gliconeogênese no fígado e a lipólise nos adipócitos. Os nervos simpáticos que inervam o fígado e o tecido adiposo exercem efeitos semelhantes aos da epinefrina.
   d. O cortisol é permissivo para a gliconeogênese e a lipólise; em concentrações mais altas, ele estimula a gliconeogênese e bloqueia a captação de glicose. Esses últimos dois efeitos também são exercidos pelo hormônio do crescimento.
IV. A hipoglicemia é definida pela presença de níveis de glicemia anormalmente baixos. Os sintomas de hipoglicemia assemelham-se aos da ativação do sistema nervoso simpático. Entretanto, a hipoglicemia grave pode levar à disfunção do encéfalo e até mesmo à morte se não for tratada.

Homeostasia da energia no exercício e no estresse

I. Durante o exercício, os músculos utilizam como fontes de energia a glicose plasmática, os ácidos graxos plasmáticos e o seu próprio glicogênio.
   a. A glicose é fornecida pelo fígado, enquanto os ácidos graxos são fornecidas pela lipólise no tecido adiposo.
   b. As alterações nas concentrações plasmáticas de insulina, glucagon e epinefrina assemelham-se àquelas que ocorrem durante o estado pós-absortivo e são mediadas principalmente pelo sistema nervoso simpático.
II. O estresse provoca alterações hormonais semelhantes àquelas causadas pelo exercício.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Utilizando um diagrama, faça um resumo dos eventos do estado absortivo.
2. Quais são os dois órgãos onde ocorre um armazenamento importante de glicogênio?
3. Como o fígado e o tecido adiposo metabolizam a glicose durante o estado absortivo?
4. Como o tecido adiposo metaboliza os triglicerídios absorvidos, e quais são as três principais fontes de ácidos graxos nos triglicerídios do tecido adiposo?
5. Utilizando um diagrama, descreva as fontes de ganho e de perda de colesterol. Inclua as funções do fígado no metabolismo do colesterol e descreva os controles sobre esses processos.
6. Quais são os efeitos dos ácidos graxos saturados e insaturados sobre o colesterol plasmático?
7. Qual é o significado da razão entre colesterol das LDL e colesterol das HDL?
8. Quais são os destinos da maioria dos aminoácidos absorvidos quando se ingere uma refeição rica em proteínas?
9. Utilizando um diagrama, faça um resumo dos eventos do estado pós-absortivo; inclua as quatro fontes de glicose no sangue e as vias que levam à formação de cetonas.
10. Diferencie os papéis do glicerol e dos ácidos graxos livres durante o jejum.
11. Cite as respostas globais do músculo, do tecido adiposo e do fígado à insulina. Que efeitos ocorrem quando a concentração plasmática de insulina diminui?
12. Descreva vários impulsos que controlam a secreção de insulina e o significado fisiológico de cada um deles.
13. Cite os efeitos do glucagon sobre o fígado e suas consequências.
14. Discuta dois impulsos que controlam a secreção de glucagon e o significado fisiológico de cada um deles.
15. Liste os efeitos metabólicos da epinefrina e dos nervos simpáticos que inervam o fígado e o tecido adiposo, e descreva os resultados finais de cada um deles.
16. Descreva os efeitos permissivos do cortisol e os efeitos que ocorrem quando aumenta a concentração plasmática de cortisol.
17. Cite os efeitos do hormônio do crescimento sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios.
18. Quais são os hormônios que estimulam a gliconeogênese? A glicogenólise no fígado? A lipólise no tecido adiposo? Que hormônio ou hormônios inibem a captação de glicose nas células?
19. Descreva como as concentrações plasmáticas de glicose, insulina, glucagon e epinefrina modificam-se durante o exercício e o estresse. O que provoca as alterações nas concentrações dos hormônios?

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

16.1 Eventos dos estados absortivo e pós-absortivo

a-cetoácidos
Cetonas
Colesterol
Estado absortivo
Estado pós-absortivo
Glicogenólise
Gliconeogênese
Lipólise
Lipoproteína lipase
Lipoproteínas
Lipoproteínas de alta densidade (HDL)
Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)
Lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)
Preservação da glicose

16.2 Controle endócrino e neural dos estados absortivo e pós-absortivo

Controles contrarreguladores da glicose
Glicogênio fosforilase
Glicogênio sintase
Glucagon
Hipoglicemia
Ilhotas de Langerhans
Incretinas
Insulina
Lipase sensível ao hormônio (HSL)

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

16.1 Eventos dos estados absortivo e pós-absortivo

Aterosclerose
Hipercolesterolemia familiar

16.2 Controle endócrino e neural dos estados absortivo e pós-absortivo

Hipoglicemia de jejum

16.3 Homeostasia da energia no exercício e no estresse

Amenorreia induzida por exercício

Seção B ■ Regulação do Balanço Energético Corporal Total e da Temperatura

16.4 Princípios gerais de gasto energético

A degradação de moléculas orgânicas libera parte da energia retirada em suas ligações químicas. As células utilizam essa energia para executar as várias formas de trabalho biológico, como a contração muscular, o transporte ativo e a síntese molecular. Esses processos ilustram o princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. A primeira lei da termodinâmica estabelece que a energia não pode ser criada nem destruída, mas pode ser convertida de uma forma em outra. Por conseguinte, a energia interna liberada (ΔE) durante a degradação de uma molécula orgânica pode aparecer na forma de calor (C) ou pode ser utilizada para a execução de trabalho (T).

$$\Delta E = C + T$$

Durante o metabolismo, cerca de 60% da energia liberada a partir das moléculas orgânicas aparece imediatamente na forma de calor, enquanto o restante é utilizado para trabalho. A energia usada para trabalho precisa ser inicialmente incorporada em

moléculas de ATP. A degradação subsequente do ATP serve como fonte imediata de energia para o trabalho. O corpo é incapaz de converter calor em trabalho, porém o calor liberado de suas reações químicas ajuda a manter a temperatura corporal.

O trabalho biológico pode ser dividido em duas categorias gerais: (1) o **trabalho externo** – o movimento de objetos externos pela contração dos músculos esqueléticos; e (2) o **trabalho interno** – todas as outras formas de trabalho, incluindo a atividade dos músculos esqueléticos não utilizada no movimento de objetos externos. Conforme já assinalado, grande parte da energia liberada do catabolismo dos nutrientes aparece imediatamente na forma de calor. O que pode não ser óbvio é que o trabalho interno também é, em última análise, transformado em calor, exceto durante períodos de crescimento. Por exemplo, um trabalho interno é realizado durante a contração cardíaca, porém essa energia aparece finalmente na forma de calor gerado pelo atrito do fluxo sanguíneo através dos vasos sanguíneos.

Por conseguinte, a energia total liberada quando as células catabolizam nutrientes orgânicos pode ser transformada em calor corporal, pode ser utilizada para a execução de trabalho externo, ou pode ser armazenada no corpo na forma de moléculas orgânicas. O **gasto energético total** do corpo é, portanto, fornecido pela seguinte equação:

Energia da ingestão de alimento = calor interno produzido + Trabalho externo realizado + Energia armazenad

Taxa metabólica

A unidade métrica básica de energia é o joule. Entretanto, quando se quantifica a energia do metabolismo, emprega-se outra unidade, denominada **caloria** (igual a 4,184 joules). Uma caloria é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de um grama de água de 14,5°C para 15,5°C. Como a quantidade de energia armazenada no alimento é muito alta em relação a uma caloria, uma expressão mais conveniente de energia nesse contexto é a **quilocaloria (kcal)**, que é igual a 1.000 calorias. (Na área da nutrição, é comum empregar os termos *caloria* e *quilocaloria* como sinônimos, embora isso seja incorreto. Neste texto, seguiremos a convenção científica e iremos nos referir estritamente a *quilocalorias*.) O gasto energético total por unidade de tempo é denominado **taxa metabólica.**

Tendo em vista que muitos fatores provocam variações na taxa metabólica (**Quadro 16.5**), o método mais comum para a sua avaliação especifica determinadas condições padronizadas e mede o que é conhecido como **taxa metabólica basal (TMB)**. Em condição basal, o indivíduo está em repouso em uma sala, em temperatura confortável, e não consumiu alimentos durante pelo menos 12 h (*i. e.*, encontra-se no estado pós-absortivo). Essas condições são arbitrariamente designadas como "basais", embora a taxa metabólica durante o sono possa ser inferior à TMB. Algumas vezes, a TMB é denominada o "custo metabólico da vida", e a maior parte da energia envolvida é consumida pelo coração, músculo, fígado, rins e encéfalo. Para a discussão que se segue, o termo TMB pode ser aplicado apenas à taxa metabólica quando forem preenchidas as condições especificadas. As seções seguintes descrevem vários dos determinantes importantes da TMB e da taxa metabólica.

Hormônio tireoidiano. O hormônio tireoidiano ativo, a tri-iodotironina (T_3), constitui o determinante mais importante da TMB, independentemente do tamanho corporal, da idade ou do sexo. A T_3 aumenta o consumo de oxigênio e a produção de calor da maioria dos tecidos corporais, sendo o encéfalo uma notável exceção. Essa capacidade de aumentar a TMB é conhecida como **efeito calorigênico.**

O excesso de T_3 a longo prazo, conforme observado em indivíduos com hipertireoidismo (ver Capítulo 11 e o primeiro estudo de caso no Capítulo 19), induz um conjunto de efeitos secundários ao efeito calorigênico. Por exemplo, o aumento das demandas metabólicas eleva acentuadamente a fome e a ingestão de alimentos. Com frequência, a ingestão maior continua sendo inadequada para suprir as demandas metabólicas. O consequente catabolismo efetivo das reservas de proteínas e gordura leva à perda de peso corporal. Além disso, a maior produção de calor ativa os mecanismos de dissipação de calor, como vasodilatação cutânea e sudorese, e o indivíduo apresenta intolerância a ambientes quentes. Em contrapartida, o indivíduo com hipotireoidismo pode apresentar intolerância ao frio.

Epinefrina. A epinefrina é outro hormônio que exerce efeito calorigênico. Esse efeito pode estar relacionado com a estimulação do catabolismo do glicogênio e dos triglicerídios, visto que ocorrem hidrólise do ATP e liberação de energia durante a degradação e a ressíntese subsequente dessas moléculas. Em consequência, quando a epinefrina plasmática aumenta significativamente em consequência da estimulação autonômica da medula suprarrenal, a taxa metabólica aumenta.

Termogênese induzida pela dieta. A ingestão de alimentos aumenta a taxa metabólica em 10 a 20% durante algumas horas após a alimentação. Esse efeito é conhecido como **termogênese induzida pela dieta.** A proteína ingerida produz o maior efeito. A maior parte do aumento na produção de calor é causada pelo processamento dos nutrientes absorvidos pelo fígado, pela energia consumida pelo sistema digestório na digestão e na absorção e pelo armazenamento da energia no tecido adiposo e em outros tecidos. Devido à contribuição da termogênese induzida pela dieta, a medição da TMB é realizada no estado pós-absortivo. Como veremos adiante, alterações *prolongadas* na ingestão de alimentos (aumento ou diminuição das calorias totais) também possuem efeitos significativos sobre a taxa metabólica.

Quadro 16.5	Alguns fatores que afetam a taxa metabólica.

Sono (diminuição durante o sono)

Idade (diminuição com o aumento da idade)

Gênero (tipicamente, as mulheres têm uma taxa menor do que os homens em qualquer estatura)

Jejum (a TMB diminui, o que conserva as reservas de energia)

Altura, peso e área de superfície corporal Crescimento Gravidez, menstruação, lactação Infecção ou outra doença Temperatura corporal Ingestão recente de alimentos Atividade muscular Estresse emocional Temperatura ambiente Concentrações circulantes de vários hormônios, particularmente epinefrina, hormônio tireoidiano e leptina	A existência de qualquer um desses fatores ou o seu aumento causa elevação da taxa metabólica

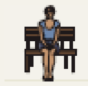
Gasto energético aproximado durante diferentes tipos de atividade para um indivíduo de 70 kg		
Forma de atividade		Energia kcal/h
Sentado, em repouso		100
Caminhando em superfície plana, na velocidade de 4,3 km/h		200
Levantamento de peso (*exercício físico leve*)		220
Andando de bicicleta em superfície plana na velocidade de 9 km/h		300
Caminhando em uma inclinação de 3% na velocidade de 4,3 km/h		360
Retirando neve		480
Corrida em uma velocidade de 9 km/h		570
Remando, 20 remadas/min		830

Figura 16.13 Taxas aproximadas de gasto energético para várias atividades comuns.

Atividade muscular. O fator que pode aumentar ao máximo a taxa metabólica consiste no aumento da atividade do músculo esquelético. Até mesmo aumentos mínimos na contração muscular elevam significativamente a taxa metabólica, e o exercício extenuante pode aumentar em várias vezes o gasto energético (**Figura 16.13**). Por conseguinte, dependendo do grau de atividade física, o gasto energético total pode variar para um adulto jovem sadio desde um valor de aproximadamente 1.500 kcal/24 h (para um indivíduo sedentário) a mais de 7.000 kcal/24 h (para um indivíduo extremamente ativo). As mudanças na atividade muscular também são responsáveis, em parte, pelas alterações da taxa metabólica que ocorrem durante fases específicas do sono (diminuição da contração muscular) e durante a exposição a uma baixa temperatura ambiente (aumento da contração muscular devido a tremores).

16.5 Regulação das reservas energéticas corporais totais

Em condições normais, para que o peso corporal permaneça estável, o gasto energético total (taxa metabólica) do corpo precisa ser igual ao aporte energético total. Já identificamos as formas essenciais de gasto energético: a produção interna de calor, o trabalho externo e a síntese molecular efetiva (armazenamento de energia). A fonte de aporte energético é a energia contida no alimento ingerido. Por conseguinte:

$$\text{Energia da ingestão de alimento} = \text{Calor interno produzido} + \text{Trabalho externo} + \text{Energia armazenada}$$

Essa equação não inclui nenhum termo para a perda de energia do corpo por meio da excreção de nutrientes, visto que, normalmente, ocorrem apenas perdas insignificantes pela urina, pelas fezes e pelos fios de cabelos e pela pele descamados. Todavia, em certas doenças, das quais a mais importante é o diabetes melito, as perdas urinárias de moléculas orgânicas podem ser muito grandes e devem ser incluídas na equação.

O rearranjo da equação para focalizar o armazenamento de energia fornece:

$$\text{Energia armazenada} = \text{Energia da ingestão alimentar} - (\text{Calor interno produzido} + \text{Trabalho externo})$$

Por conseguinte, sempre que o aporte de energia diferir da soma do calor interno produzido e do trabalho externo, ocorrem alterações no armazenamento de energia, isto é, o conteúdo de energia corporal total aumenta ou diminui. O armazenamento de energia ocorre principalmente na forma de gordura no tecido adiposo.

Convém enfatizar, neste ponto, que o “peso corporal” e o “conteúdo de energia corporal total” não são sinônimos. O peso corporal é determinado não apenas pela quantidade de gordura, carboidratos e proteínas do corpo, mas também pelas quantidades de água, osso e outros minerais. Por exemplo, um indivíduo pode perder rapidamente peso corporal em consequência de sudorese ou de aumento excessivo no débito urinário. É também possível ganhar muito peso em consequência da retenção de água, como a que ocorre, por exemplo, durante a insuficiência cardíaca. Além disso, mesmo considerando apenas os nutrientes, um peso corporal constante não significa que o conteúdo de energia corporal total seja constante. A razão é que 1 g de gordura contém 9 kcal, enquanto 1 g de carboidrato ou de proteína contém 4 kcal. Por exemplo, o envelhecimento está habitualmente associado a ganho de gordura e perda de proteína; o resultado é que, embora o peso corporal do indivíduo possa permanecer constante, houve aumento no conteúdo de energia corporal total. Entretanto, além dessas qualificações, no restante deste capítulo, as alterações do peso corporal são equiparadas a alterações no conteúdo de energia corporal total e, de modo mais específico, a alterações nas reservas corporais de gordura.

Nos adultos, o peso corporal é habitualmente regulado em torno de um ponto de ajuste estável. Teoricamente, essa regulação pode ser obtida por meio de ajuste reflexo do aporte de calorias e/ou gasto energético em resposta a mudanças do peso corporal. Antigamente, acreditava-se que a regulação do aporte calórico fosse o único ajuste importante, e a seção seguinte irá descrever esse processo. Entretanto, hoje em dia, ficou claro que o gasto energético também pode ser ajustado em resposta a mudanças do peso corporal.

Segue-se uma demonstração típica desse processo nos seres humanos. O gasto energético diário total foi medido em indivíduos não obesos no seu peso corporal habitual e novamente após terem perdido 10% do peso corporal por meio de subalimentação, ou após terem um ganho de 10% por meio de uma alimentação excessiva. Com esse novo peso corporal, os indivíduos superalimentados manifestaram um grande aumento (15%) do gasto energético tanto em repouso quanto na atividade, e os indivíduos subalimentados exibiram diminuição semelhante. Essas alterações no gasto energético foram muito maiores do que as que poderiam ser explicadas simplesmente pela alteração da massa metabólica do corpo ou por ter que movimentar um corpo maior ou menor.

A generalização que emerge é a de que uma alteração das reservas energéticas corporais totais induzida pela dieta desencadeia, em um processo de retroalimentação negativa, uma alteração do gasto energético, que se opõe ao ganho ou à perda das reservas de energia. Esse fenômeno ajuda a explicar por que alguns indivíduos que fazem dieta perdem cerca de 2,3 a 4,5 quilos com bastante facilidade e, em seguida, permanecem estacionados em um platô.

Controle do consumo de alimentos

O controle do consumo de alimentos pode ser analisado da mesma maneira que qualquer outro sistema de controle biológico. Conforme ressaltado na seção anterior, a variável que está sendo mantida nesse sistema é o conteúdo de energia corporal total ou, de modo mais específico, as reservas totais de gordura. Um componente fundamental desse sistema de controle é o hormônio polipeptídico denominado **leptina**, que é sintetizado pelos adipócitos e liberado das células de modo proporcional à quantidade de gordura que elas contêm. Esse hormônio atua sobre o hipotálamo, causando uma redução da ingestão de alimento, em parte ao inibir a liberação do **neuropeptídio Y**, um neurotransmissor hipotalâmico que estimula o apetite. A leptina também aumenta a TMB e, portanto, desempenha importante função nas alterações do gasto energético que ocorrem em resposta à superalimentação

ou à subalimentação, conforme descrito na seção anterior. Por conseguinte, conforme ilustrado na **Figura 16.14**, a leptina atua em um sistema de retroalimentação negativa para manter um conteúdo de energia corporal total estável ao sinalizar ao encéfalo a quantidade de gordura que está sendo armazenada.

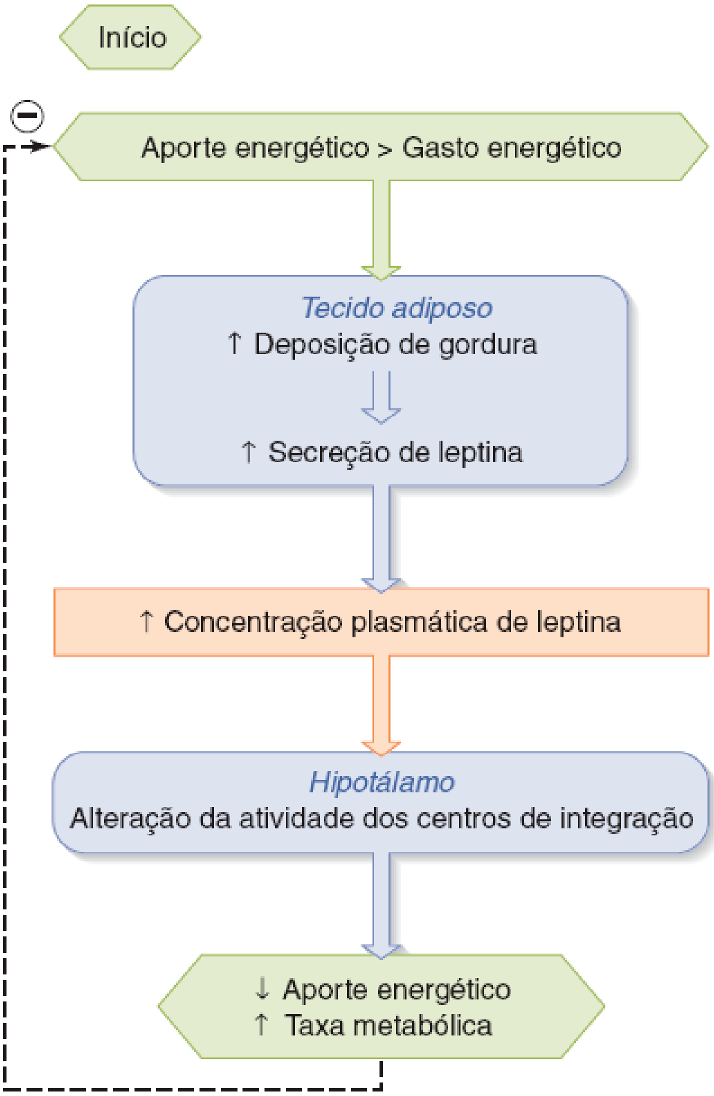


Figura 16.14 Função postulada da leptina no controle das reservas energéticas corporais totais. Observe que o sentido das setas dentro dos boxes seria invertido se o aporte de energia (alimento) fosse menor do que o gasto energético.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Em que circunstâncias a ação supressora do apetite da leptina poderia ser contraproducente?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

É preciso ressaltar que a leptina é importante para o equilíbrio *a longo prazo* entre o aporte calórico e o gasto energético. Além disso, acredita-se que vários outros sinais possam atuar sobre o hipotálamo (e sobre outras áreas do encéfalo) durante curtos períodos de tempo para regular a duração e a frequência de cada refeição (**Figura 16.15**). Esses sinais de saciedade (fatores que reduzem o apetite) fazem com que o indivíduo deixe de sentir fome e estabelecem o período de tempo antes que a fome retorne. Por exemplo, a taxa de utilização de glicose dependente de insulina por certas áreas do hipotálamo aumenta durante a ingestão de alimento, e isso provavelmente constitui um sinal de saciedade. A insulina, que aumenta durante a absorção dos alimentos, também atua como sinal direto de saciedade. A termogênese induzida pela dieta tende a aumentar ligeiramente a temperatura corporal, que atua como outro sinal de saciedade. Por fim, alguns sinais de saciedade são iniciados pela presença de alimento no sistema digestório. Incluem sinais neurais desencadeados pela estimulação dos receptores de estiramento e dos quimiorreceptores no estômago e no duodeno, bem como por determinados hormônios (p. ex., colecistocinina) liberados pelo estômago e pelo duodeno durante a alimentação.

Embora tenhamos nos concentrado na leptina e em outros fatores como sinais de saciedade, é importante reconhecer que uma importante função da leptina consiste em aumentar a taxa metabólica. Se um indivíduo for submetido a inanição, os adipócitos começam a encolher, visto que os hormônios catabólicos mobilizam os triglicerídios dos adipócitos. Essa diminuição de tamanho

provoca redução proporcional na secreção de leptina pelas células que estão encolhendo. A diminuição da concentração de leptina remove o sinal que normalmente inibe o apetite e acelera o metabolismo. Em consequência, ocorre perda de massa de gordura que leva a diminuição da leptina e, portanto, a redução da TMB e aumento do apetite. Isso pode ser a verdadeira importância evolutiva da leptina, isto é, de que o seu declínio no sangue resulta em diminuição da TMB, prolongando, assim, a vida durante períodos de inanição.

Além da leptina, outro hormônio recentemente descoberto parece constituir um importante regulador do apetite. A **grelina** é um polipeptídio de 28 aminoácidos, que é sintetizado e liberado principalmente pelas células enteroendócrinas do estômago. A grelina também é produzida em quantidades menores por outros tecidos gastrintestinais e não gastrintestinais.

A grelina desempenha várias funções importantes, que foram identificadas em animais de laboratório e que parecem ocorrer nos seres humanos. Uma dessas funções consiste em aumentar a liberação de hormônio do crescimento (GH; *growth hormone release*, do qual deriva o termo *ghrelin*, grelina) pela adeno-hipófise. A principal função da grelina relacionada com este capítulo consiste em aumentar a fome pela estimulação do NPY e de outros neuropeptídios nos centros de alimentação do hipotálamo. A grelina também diminui a degradação da gordura e aumenta a motilidade gástrica e a produção de ácido. Portanto, faz sentido que os principais estímulos para a grelina sejam o jejum e uma dieta hipocalórica.

Por conseguinte, a grelina participa em várias alças de retroalimentação. O jejum e uma dieta pobre em calorias levam a um aumento da grelina. Isso estimula a fome e, quando disponível, a ingestão de alimento. O alimento ingerido subsequentemente diminui a grelina, possivelmente por meio de distensão do estômago, absorção de calorias ou algum outro mecanismo.

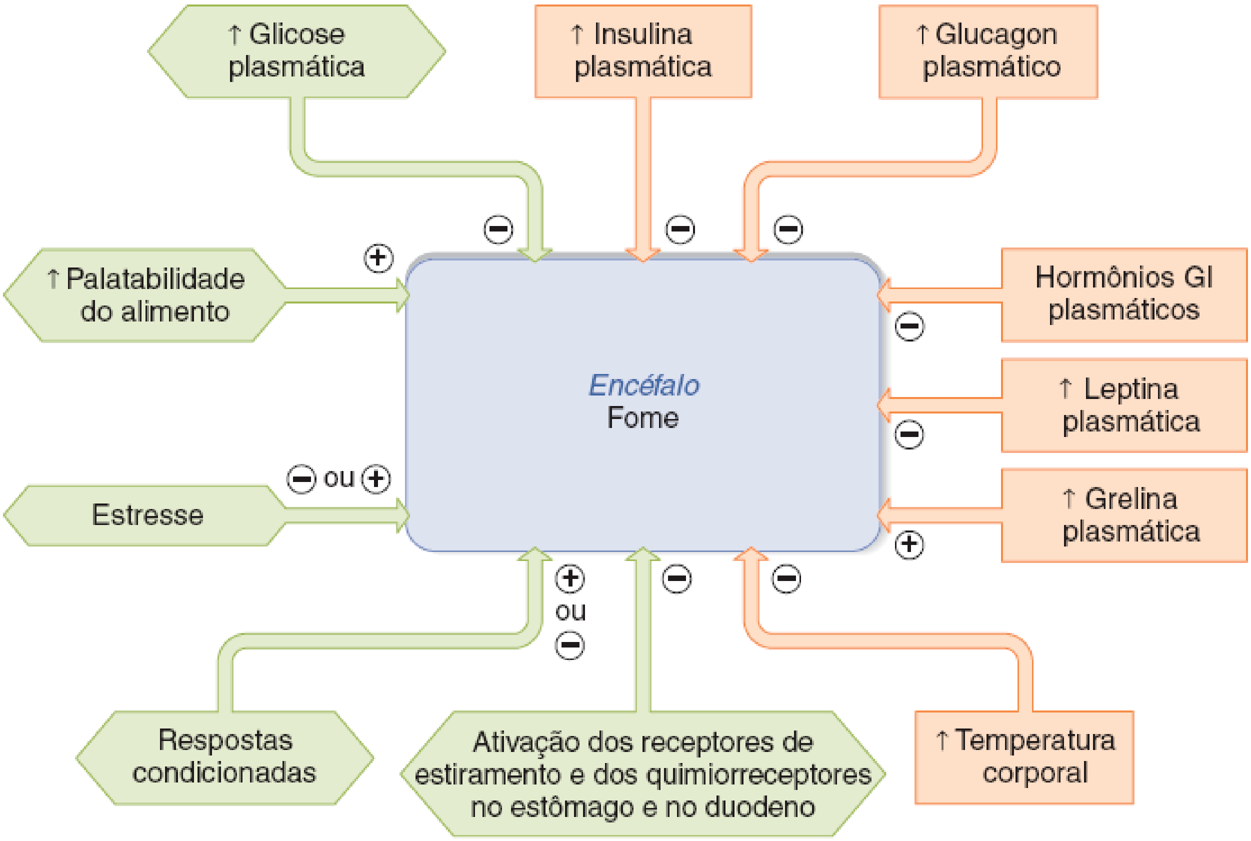


Figura 16.15 Estímulos em curto prazo que controlam o apetite e, portanto, a ingestão de alimento. O símbolo ⊖ indica supressão da fome, enquanto o símbolo ⊕ indica estimulação da fome.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Conforme demonstrado, os receptores de estiramento no intestino depois de uma refeição podem suprimir a fome. A ingestão de um grande copo de água antes de uma refeição pode constituir um meio efetivo para fazer dieta?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Observe que o glucagon está incluído na Figura 16.15 como inibidor do apetite. Por que isso ocorre? Lembre-se de que, além da hipoglicemia, o estresse (sistema nervoso simpático) também estimula a secreção de glucagon. Durante esses momentos, o apetite geralmente é suprimido, e o corpo passa a depender da energia armazenada. O benefício evolutivo disso para os vertebrados é evidente: se um animal com fome precisa decidir entre obter alimento ou fugir do perigo, a supressão do apetite remove um dos impulsos competitivos.

Sobrepeso e obesidade

A definição clínica de ***sobrepeso*** é funcional, isto é, um estado em que um aumento da quantidade de gordura no corpo resulta em comprometimento significativo da saúde, em consequência de várias doenças ou distúrbios – notavelmente hipertensão, aterosclerose, doença cardíaca, diabetes melito e apneia do sono. A ***obesidade*** indica um acúmulo particularmente grande de gordura – isto é, sobrepeso extremo. A dificuldade tem sido estabelecer em que ponto o acúmulo de gordura começa a representar um risco para a saúde. Isso é avaliado por estudos epidemiológicos que correlacionam as taxas de doença com alguma medida da gordura no corpo. Na atualidade, um método simples utilizado para avaliar a quantidade de gordura não é o peso corporal, porém o **índice de massa corporal (IMC)**, que é calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura elevada ao quadrado (em metros). Por exemplo, um indivíduo de 70 kg com altura de 1,80 m deve ter um IMC de 21,6 kg/m^2 (70/1,8^2).

As diretrizes atuais do National Institutes of Health classificam os IMC superiores a 25 kg/m^2 como sobrepeso (*i. e.*, representando algum aumento de risco para a saúde, devido ao excesso de gordura) e aqueles acima de 30 kg/m^2, como obesidade, com aumento significativo do risco para saúde. De acordo com esses critérios, mais de 50% das mulheres e dos homens norte-americanos com 20 anos de idade ou mais são agora considerados como tendo sobrepeso, e 25% ou mais são clinicamente obesos! Ainda mais problemático é o fato de que a incidência de sobrepeso e obesidade infantil está aumentando nos EUA e em outros países. Todavia, essas diretrizes são controversas. Em primeiro lugar, os estudos epidemiológicos nem sempre concordam quanto ao ponto, ao longo da faixa do IMC entre 25 e 30 kg/m^2, onde os riscos para a saúde começam a aumentar significativamente. Em segundo lugar, até mesmo admitindo um risco aumentado acima de um IMC de 25 kg/m^2, os estudos nem sempre consideram os fatores de confusão associados ao sobrepeso ou até mesmo à obesidade, particularmente o estilo de vida sedentário. Com efeito, o aumento do risco para a saúde pode ser pelo menos parcialmente devido à falta de atividade física, e não à gordura corporal em si.

Para aumentar a complexidade, existem evidências crescentes de que não apenas a gordura total, mas também a sua localização, têm consequências importantes. Especificamente, os indivíduos com muita gordura abdominal correm maior risco de desenvolver distúrbios graves, como diabetes melito e doenças cardiovasculares, do que os indivíduos cuja gordura está localizada principalmente na parte inferior do corpo, nas nádegas e nas coxas. Na atualidade, não há consenso sobre a explicação desse fenômeno, porém existem diferenças importantes na fisiologia das células do tecido adiposo nessas regiões. Por exemplo, as células do tecido adiposo no abdome são muito mais aptas a degradar as reservas de gordura e a liberar seus produtos no sangue.

O que sabemos sobre as causas subjacentes da obesidade? Gêmeos idênticos que foram separados logo após o nascimento e que foram criados em diferentes lares manifestam pesos corporais e incidência de obesidade notavelmente semelhantes quando adultos. Por conseguinte, os estudos em gêmeos indicam que os fatores genéticos são importantes na sua contribuição para a obesidade. Foi postulado que a seleção natural favoreceu a evolução, em nossos ancestrais, dos denominados **genes econômicos,** que reforçaram a capacidade de armazenar gordura de cada refeição, de modo a sustentar o indivíduo durante o jejum seguinte. Tendo em vista a relativa abundância atual dos alimentos ricos em gordura em muitos países, essa adaptação tornou-se, hoje em dia, uma desvantagem. Apesar da importância dos fatores genéticos, os fatores psicológicos, culturais e sociais também podem desempenhar função significativa. Por exemplo, a incidência crescente de obesidade nos EUA e em outras nações industrializadas nesses últimos 50 anos não pode ser explicada por alterações em nossos genes.

Grande parte das pesquisas recentes concentrou-se em possíveis anormalidades do sistema da leptina como causa de obesidade. Em uma cepa de camundongos (mostrada na fotografia que abre o capítulo), o gene que codifica a leptina sofre uma mutação, de modo que as células do tecido adiposo passam a produzir uma leptina anormal e inativa, resultando em obesidade hereditária. Entretanto, o mesmo *não* é verdadeiro para a grande maioria dos indivíduos obesos. A leptina secretada por essas pessoas é normal, e as concentrações sanguíneas de leptina estão elevadas, e não reduzidas. Essa observação indica que a secreção de leptina não está defeituosa nesses indivíduos. Consequentemente, tais indivíduos são resistentes à leptina, de modo muito semelhante aos diabéticos do tipo 2 que são resistentes à insulina (ver o Estudo de Caso no Capítulo 5 para uma discussão da resistência das células-alvo).

Os métodos e os objetivos para o tratamento da obesidade estão atualmente passando por substancial reavaliação. Um aumento na gordura corporal deve ser devido a excesso de aporte energético em relação ao gasto energético, e as dietas hipocalóricas têm sido, há muito tempo, a base do tratamento. Entretanto, ficou atualmente evidente que essas dietas isoladamente possuem efetividade limitada nos indivíduos obesos; cerca de 90% readquirem todo ou a maior parte do peso perdido dentro de 5 anos. Outra razão importante para a falta de efetividade dessas dietas é que, conforme descrito anteriormente, a taxa metabólica do indivíduo diminui à medida que a concentração de leptina diminui, caindo, algumas vezes, para um nível baixo o suficiente para impedir perda de peso adicional com apenas 1.000 calorias por dia. Devido a esse fator, muitos indivíduos obesos continuam ganhando peso ou permanecem em balanço energético estável com um aporte calórico igual ou menor do que o de indivíduos com peso saudável. Esses indivíduos devem ter menos atividade física do que o normal ou taxas metabólicas basais mais baixas. Por fim, muitos indivíduos obesos que tentam fazer uma dieta para alcançar um peso desejável apresentam sofrimento clínico, físico e psicológico. Isso é o que seria esperado se o corpo “tentasse” manter o peso corporal (mais especificamente, as reservas de gordura) em um ponto de ajuste mais alto.

Esses estudos, quando considerados em conjunto, indicam que as dietas radicais não constituem um método efetivo a longo prazo para controlar o peso. Com efeito, deve-se ajustar o aporte calórico em um nível que possa ser mantido pelo resto da vida. Esse aporte no indivíduo com sobrepeso deve levar a perda de peso lenta e contínua, que não ultrapasse 453 g por semana, até que o peso corporal se estabilize em um novo nível mais baixo. O preceito mais importante é o de que qualquer programa de redução de peso deve incluir aumento da atividade física. O próprio exercício utiliza calorias, porém o aspecto mais importante é que ele compensa parcialmente a tendência, descrita anteriormente, para a diminuição da taxa metabólica durante a restrição calórica e a perda de peso a longo prazo.

Vamos calcular a rapidez com que o indivíduo pode esperar emagrecer com uma dieta para redução do peso corporal (partindo do princípio, para simplificar, de que não haja alteração do gasto energético). Suponhamos que um indivíduo, cuja taxa metabólica em estado de equilíbrio dinâmico por 24 h seja de 2.000 kcal, seja submetido a uma dieta de 1.000 kcal/dia. Quanto da gordura do corpo do indivíduo será necessário para suprir essas outras 1.000 kcal/dia? Como a gordura contém 9 kcal/g,

$$\frac{1.000\ \text{kcal/dia}}{9\ \text{kcal/g}} = 111\ \text{g/dia ou } 777\ \text{g/semana}$$

Ocorre perda de aproximadamente outros 77 g de água do tecido adiposo juntamente com essa gordura (o tecido adiposo contém 10% de água), de modo que o total para a perda de 1 semana é igual a 854 g. Por conseguinte, até mesmo com essa dieta rígida, o indivíduo pode esperar ter razoavelmente essa perda ponderal por semana, pressupondo que não ocorra diminuição na taxa metabólica.

Transtornos alimentares | Anorexia nervosa e bulimia nervosa

Dois dos principais transtornos alimentares são encontrados principalmente em meninas adolescentes e mulheres jovens. A pessoa típica com ***anorexia nervosa*** torna-se patologicamente obcecada com o seu peso e imagem corporal. Ela pode diminuir acentuadamente a ingestão de alimentos a ponto de morrer de inanição. Existem muitas outras anormalidades associadas à anorexia nervosa – amenorreia, pressão arterial baixa, temperatura corporal baixa, hipoglicemia e alteração das concentrações sanguíneas de muitos hormônios, incluindo a grelina. É provável que essas anormalidades sejam simplesmente o resultado da inanição, embora seja possível que algumas representem sinais, juntamente com os transtornos alimentares, de disfunção hipotalâmica primária.

A ***bulimia nervosa***, geralmente designada apenas como *bulimia,* é um transtorno caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar. Está habitualmente associada a vômitos autoinduzidos regulares e ao uso de laxantes ou diuréticos, bem como a dietas estritas, jejum ou exercício vigoroso para perder peso ou impedir o ganho de peso. À semelhança dos indivíduos com anorexia nervosa, as pessoas com bulimia manifestam preocupação excessiva e persistente com o peso corporal, embora geralmente permaneçam dentro de 10% de seu peso ideal. Esse transtorno também é acompanhado de uma variedade de anormalidades fisiológicas, porém não se sabe, em alguns casos, se elas são causais ou secundárias.

Além da anorexia nervosa e da bulimia, lesões ou tumores de ocorrência rara nos centros hipotalâmicos que normalmente regulam o apetite podem resultar em superalimentação ou em subalimentação.

O que devemos comer?

Nesses últimos anos, cada vez mais fatores dietéticos têm sido associados à causa ou à prevenção de muitas doenças ou distúrbios, incluindo não apenas a doença arterial coronária, mas também a hipertensão, o câncer, os defeitos congênitos, a osteoporose e outras doenças. Essas associações provêm principalmente de estudos realizados em animais, de estudos epidemiológicos em pessoas e de pesquisa básica sobre os mecanismos potenciais. Alguns desses achados podem ser de interpretação difícil ou ser conflitantes. Um dos conjuntos mais comumente utilizados de recomendações dietéticas, publicadas pelo National Research Council, é apresentado no **Quadro 16.6**.

16.6 Regulação da temperatura corporal

Na discussão precedente, foi ressaltado que o gasto energético está ligado à nossa capacidade de manter uma temperatura corporal homeostática estável. O calor é um subproduto de muitas reações químicas, incluindo aquelas envolvidas na degradação de nutrientes orgânicos para a obtenção de energia. Por sua vez, as reações químicas do corpo são geralmente aceleradas em temperaturas mais altas. Por conseguinte, o consumo de energia, o gasto energético e a produção ou perda de calor estão todos interligados. Nesta seção, iremos discutir os mecanismos pelos quais o corpo ganha ou perde calor em várias situações saudáveis ou patológicas.

Quadro 16.6	Resumo das recomendações dietéticas do National Research Council.
Reduzir o consumo de gordura em 30% ou menos das calorias totais; a maior parte da gordura consumida deve consistir em gorduras mono ou poli insaturadas. Reduzir o consumo de ácidos graxos saturados para menos de 10% das calorias e o consumo de colesterol para menos de 300 mg/dia.	

Diariamente, comer cinco ou mais porções de uma combinação de vegetais e frutas, particularmente vegetais verdes e amarelos e frutas cítricas. Além disso, aumentar os carboidratos complexos, ingerindo seis ou mais porções diárias de uma combinação de pães integrais, cereais e leguminosas.
Manter o consumo de proteínas em níveis moderados (aproximadamente 0,8 g/kg de massa corporal).
Equilibrar o consumo de alimentos e a atividade física para manter um peso corporal apropriado.
Não se recomenda o consumo de álcool etílico. Para aqueles que consomem bebidas alcoólicas, limitar o consumo ao equivalente de 30 mℓ de álcool puro em um único dia.
Limitar a ingestão diária total de sódio a 2,3 g ou menos.
Manter ingestão adequada de cálcio.
Evitar o consumo de suplementos dietéticos acima da RDA (ingestão dietética recomendada [do inglês, *recommended dietary allowance*]) em qualquer dia.
Manter consumo ideal de fluoreto, particularmente durante os anos de formação da primeira e da segunda dentições e de crescimento. A maioria das águas engarrafadas não contém fluoreto.

Os seres humanos são **endotérmicos**, o que significa que eles geram seu próprio calor corporal interno e não dependem da energia da luz solar para aquecer o corpo. Além disso, mantêm a sua temperatura corporal dentro de limites muito estreitos, apesar da ocorrência de amplas flutuações na temperatura ambiente, razão pela qual são também conhecidos como **homeotérmicos.** A temperatura corporal relativamente estável faz com que as reações bioquímicas não sofram flutuações com a temperatura externa. Todavia, a manutenção de uma temperatura corporal morna (aproximadamente 37°C nos indivíduos saudáveis) impõe a necessidade de mecanismos reguladores precisos, visto que a ocorrência de grandes elevações da temperatura provoca disfunção nervosa e desnaturação das proteínas. Algumas pessoas sofrem convulsões em uma temperatura corporal de 41°C, e uma temperatura de 43°C é considerada como limite para a sobrevivência.

Algumas generalizações importantes sobre a temperatura corporal normal dos seres humanos devem ser enfatizadas logo de início. (1) A temperatura oral é, em média, cerca de 0,5°C menor que a retal, que é geralmente utilizada como estimativa da temperatura interna (também conhecida como **temperatura corporal central**). Por conseguinte, nem todas as regiões do corpo apresentam a mesma temperatura. (2) A temperatura interna não é constante; apesar de não variar muito, ela se modifica ligeiramente em resposta a padrões de atividade e mudanças da temperatura externa. Além disso, existe uma flutuação circadiana característica de cerca de 1°C (**Figura 16.16**), sendo a temperatura mais baixa observada durante a noite, e a mais elevada, durante o dia. (3) Uma variação adicional em mulheres consiste em temperatura mais elevada durante a segunda metade do ciclo menstrual, devido aos efeitos do hormônio progesterona.

A regulação da temperatura pode ser estudada pelos nossos métodos habituais de balanço. O conteúdo total de calor ganho ou perdido pelo corpo é determinado pela diferença efetiva entre o ganho de calor (a partir do ambiente e produzido no corpo) e a perda de calor. A manutenção de uma temperatura corporal estável significa que, no estado de equilíbrio dinâmico, o ganho de calor deve ser igual à perda de calor.

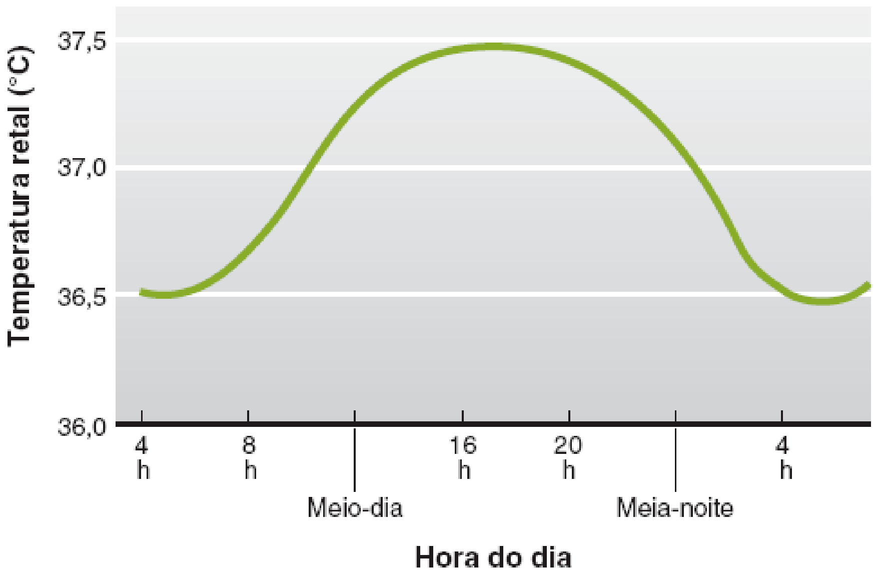


Figura 16.16 Alterações circadianas da temperatura corporal central (medida como temperatura retal) em um indivíduo típico. Esta figura não leva em consideração as flutuações diárias menores da temperatura, devido a fatores como exercício e ingestão de alimentos, e tampouco os valores absolutos no eixo *y* são representativos de todos os indivíduos. Fonte: Adaptada de Scales, W.E., A.J. Vander, M. B. Brown, and J. J. Kluger: *American Journal of Physiology,* **65**:1840 (1988).

Mecanismos de perda ou de ganho de calor

A superfície do corpo pode perder calor para o ambiente externo por meio de radiação, condução, convecção e evaporação de água (**Figura 16.17**). Entretanto, antes de definir cada um desses processos, é preciso ressaltar que a radiação, a condução e a convecção levam, em certas circunstâncias, a *ganho* de calor, em vez de perda de calor.

A **radiação** é o processo pelo qual as superfícies de todos os objetos emitem constantemente calor na forma de ondas eletromagnéticas. Trata-se de um princípio da física de que a taxa de emissão de calor é determinada pela temperatura da superfície radiante. Em consequência, se a superfície corporal estiver mais quente do que as várias superfícies no ambiente, haverá perda efetiva de calor do corpo, sendo a taxa diretamente dependente da diferença de temperatura entre as superfícies. Por outro lado, o corpo ganha calor ao absorver energia eletromagnética emitida pelo sol.

A **condução** refere-se à perda ou ao ganho de calor por transferência de energia térmica durante colisões entre moléculas adjacentes. Em essência, o calor é "conduzido" de uma molécula para outra. A superfície corporal perde ou ganha calor por condução por meio do contato direto com substâncias mais frias ou mais quentes, incluindo o ar ou a água. Entretanto, nem todas as substâncias conduzem igualmente o calor. A água é um melhor condutor de calor do que o ar; por conseguinte, mais calor é perdido do corpo na água do que no ar em uma temperatura semelhante.



Figura 16.17 Mecanismos de transferência de calor.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A evaporação constitui um importante mecanismo para a eliminação de calor, particularmente em um dia quente ou durante o exercício. Quais são algumas das consequências negativas desse mecanismo de perda de calor?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A **convecção** é o processo pelo qual a perda ou o ganho de calor por condução são auxiliados pelo movimento de ar ou de água próximo ao corpo. Por exemplo, o ar próximo ao corpo é aquecido por condução. Como o ar quente é menos denso do que o ar frio, este afunda e força o ar aquecido a subir. Isso carrega o calor que acabou de ser retirado do corpo. O ar que se afasta é substituído por ar mais frio, o qual, por sua vez, segue o mesmo padrão. A convecção está sempre ocorrendo, visto que o ar quente é menos denso e, portanto, sobe; no entanto, ela pode ser acentuadamente facilitada por forças externas, como o vento ou

ventiladores. Em consequência, a convecção ajuda a troca de calor condutivo ao manter continuamente um suprimento de ar frio. Por conseguinte, no restante deste capítulo, o termo *condução* também implica convecção.

A **evaporação** de água da pele e das membranas que revestem o sistema respiratório constitui outro processo importante que provoca perda de calor corporal. Muita energia – 600 kcal/ℓ – é necessária para transformar a água do estado líquido em gasoso. Em consequência, sempre que houver vaporização de água a partir da superfície corporal, o calor necessário para impulsionar o processo é conduzido a partir da superfície, resfriando-a consequentemente.

Reflexos reguladores da temperatura

A regulação da temperatura oferece um exemplo clássico de um sistema de controle homeostático, conforme descrito no Capítulo 1 (ver Figura 1.8). O equilíbrio entre a produção (ganho) e a perda de calor é continuamente modificado, seja por alterações da taxa metabólica (sendo o exercício a influência mais poderosa), seja por alterações do meio externo, como a temperatura do ar. As alterações resultantes na temperatura corporal são detectadas por termorreceptores (ver Capítulo 7). Esses receptores iniciam reflexos que modificam a saída de vários efetores, de modo que a produção e/ou perda de calor são modificadas, e a temperatura corporal é normalizada.

A **Figura 16.18** fornece um resumo dos componentes desses reflexos. Os termorreceptores possuem duas localizações, uma na pele (**termorreceptores periféricos**) e a outra (**termorreceptores centrais**) em estruturas profundas do corpo, incluindo órgãos abdominais e neurônios termorreceptores no hipotálamo. Como é a temperatura corporal central – e não a temperatura da pele – que é mantida dentro de uma estreita faixa homeostática, os termorreceptores centrais fornecem o componente de retroalimentação negativa essencial para os reflexos. Os termorreceptores periféricos fornecem informações antecipatórias (*feedforward*), conforme descrito no Capítulo 1, e também respondem pela capacidade de identificar uma área quente ou fria da pele.

O hipotálamo atua como o principal integrador global dos reflexos; entretanto, outros centros cerebrais também exercem algum controle sobre componentes específicos dos reflexos. Os impulsos do hipotálamo e das outras áreas do encéfalo para os efetores ocorrem por meio (1) dos nervos simpáticos para as glândulas sudoríparas, as arteríolas da pele e a medula suprarrenal; e (2) dos neurônios motores para os músculos esqueléticos.

Controle da produção de calor. As alterações na atividade muscular constituem o principal controle da produção de calor para a regulação da temperatura. A primeira alteração muscular em resposta à diminuição da temperatura corporal central consiste em aumento gradual e geral na contração dos músculos esqueléticos. Isso pode levar a tremores musculares, que consistem em contrações e relaxamentos musculares rítmicos e oscilatórios, que ocorrem em rápida frequência. Durante os tremores, os nervos motores eferentes para os músculos esqueléticos são influenciados por vias descendentes, sob o controle primário do hipotálamo. Como quase nenhum trabalho externo é realizado com os tremores, a maior parte da energia liberada pelo mecanismo metabólico aparece como calor interno, um processo conhecido como **termogênese com tremor**. Os indivíduos também utilizam seus músculos para atividades voluntárias produtoras de calor, como pular e esfregar as mãos.

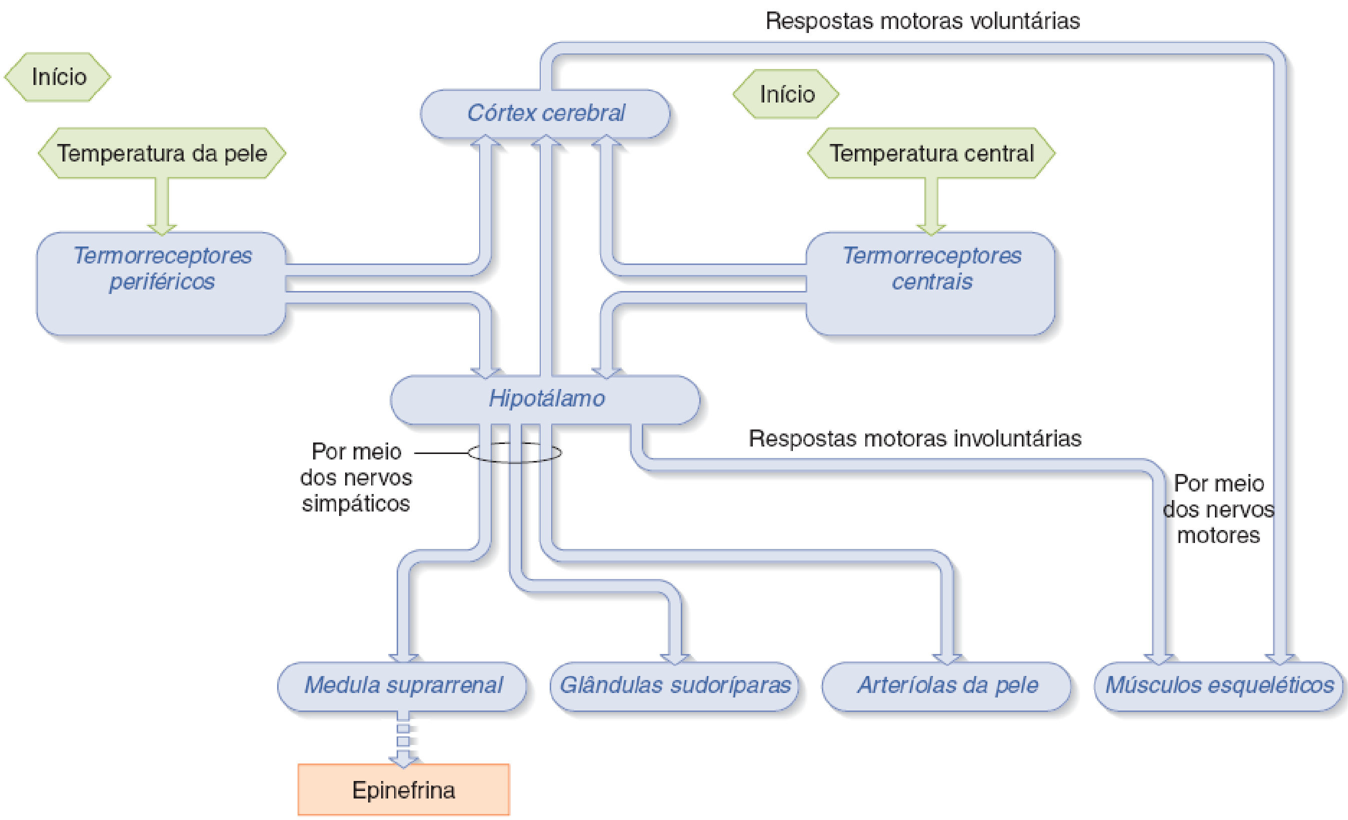


Figura 16.18 Resumo dos mecanismos reguladores da temperatura, que começam com os termorreceptores periféricos e os termorreceptores centrais. A seta tracejada a partir da medula suprarrenal indica que essa via hormonal é pouco importante nos seres humanos adultos. As setas sólidas indicam vias neurais. O hipotálamo influencia os nervos simpáticos por meio das vias descendentes.

As reações musculares opostas ocorrem em resposta ao calor. A contração muscular basal é diminuída de modo reflexo, e o movimento voluntário também é diminuído. Entretanto, essas tentativas de reduzir a produção de calor são limitadas, visto que, para começar, a contração muscular basal é muito baixa, e visto que qualquer aumento da temperatura central produzido pelo calor atua *diretamente* sobre as células, aumentando a taxa metabólica. Em outras palavras, uma elevação da temperatura celular acelera diretamente a velocidade com que todas suas reações químicas ocorrem. Isso se deve a um aumento do movimento térmico das moléculas dissolvidas, tornando mais provável o seu encontro umas com as outras. O resultado consiste em gasto do ATP em maior velocidade, visto que o ATP participa em muitas das reações químicas de uma célula. Isso, por sua vez, resulta em aumento compensatório da produção de ATP a partir das reservas energéticas da célula, o que também gera calor como subproduto do metabolismo. Por conseguinte, a elevação da temperatura celular pode, por si só, resultar na produção de calor adicional por meio de aumento do metabolismo.

A contração muscular não constitui o único processo controlado nos reflexos reguladores da temperatura. Em muitos mamíferos de laboratório, a exposição crônica ao frio induz elevação da taxa metabólica (e, portanto, da produção de calor), que não se deve a aumento da atividade muscular e é denominado **termogênese sem tremor.** Suas causas incluem aumento na atividade de um tipo especial de tecido adiposo, denominado gordura marrom ou **tecido adiposo marrom**. Esse tipo de tecido adiposo é estimulado pelo hormônio tireoidiano, pela epinefrina e pelo sistema nervoso simpático; contém grandes quantidades de uma classe de proteínas, denominadas proteínas desacopladoras. Essas proteínas desacoplam a oxidação da fosforilação (Capítulo 3) e, com efeito, tornam o metabolismo menos eficiente (menor produção de ATP). O principal produto desse metabolismo ineficiente é o calor, que então contribui para a manutenção da temperatura corporal. O tecido adiposo marrom é encontrado nos lactentes humanos (e, em menor grau, nos adultos). Por conseguinte, a termogênese sem tremores ocorre em lactentes, cujo mecanismo de tremores ainda não está totalmente desenvolvido.

Controle da perda de calor por radiação e condução. Para fins de controle da temperatura, o corpo pode ser considerado como um núcleo central circundado por um invólucro constituído por pele e tecido subcutâneo. A temperatura do núcleo central é regulada em aproximadamente 37°C, porém a temperatura da superfície externa da pele modifica-se consideravelmente.

Se a pele e seu tecido subjacente fossem um isolante perfeito, haveria perda mínima de calor a partir do núcleo central. A temperatura da superfície externa da pele seria igual à temperatura ambiente, e a condução efetiva seria igual a zero. Entretanto, a pele não é um isolante perfeito, de modo que a temperatura de sua superfície externa geralmente está situada em algum ponto entre a do meio externo e a do núcleo central. Em vez de atuar como isolante, a pele funciona como um regulador da troca de calor. A efetividade da pele nessa capacidade está sujeita a controle fisiológico por meio de uma alteração do fluxo sanguíneo. Quanto mais sangue alcançar a pele a partir do núcleo central, mais a temperatura da pele irá se aproximar daquela do núcleo. Com efeito, os vasos sanguíneos podem transportar calor até a superfície da pele para ser perdido no meio externo. Esses vasos são controlados, em grande parte, por nervos simpáticos vasoconstritores, que são estimulados de modo reflexo em resposta ao frio e inibidos em resposta ao calor. Existe também uma população de neurônios simpáticos para a pele, cujos neurotransmissores causam vasodilatação ativa. Certas áreas da pele participam muito mais do que outras em todas essas respostas vasomotoras, de modo que as temperaturas cutâneas variam de acordo com a localização.

Por fim, os três mecanismos *comportamentais* para modificar a perda de calor por radiação e condução consistem em alterações na área de superfície, mudanças nas roupas e escolha dos ambientes. A adoção da posição fetal, encolher os ombros e realizar manobras semelhantes em resposta ao frio reduzem a área de superfície exposta ao ambiente, diminuindo, assim, a perda de calor por radiação e condução. Nos seres humanos, as roupas também constituem um importante componente da regulação da temperatura, substituindo os efeitos isolantes das penas das aves e da pelagem em outros mamíferos. A superfície externa das roupas forma o verdadeiro "exterior" da superfície corporal. A pele perde calor diretamente para a camada de ar aprisionado pelas roupas, as quais, por sua vez, captam o calor a partir da camada de ar interna e o transferem para o meio externo. A capacidade isolante das roupas é determinada principalmente pela espessura da camada de ar retida. O terceiro mecanismo comportamental familiar para alterar a perda de calor consiste em procurar ambientes mais quentes ou mais frios, por exemplo, passando de uma área de sombra para a luz solar.

Controle da perda de calor por evaporação. Mesmo quando não há sudorese, ocorre perda de água por difusão através da pele, que não é totalmente à prova de água. Ocorre perda de um volume semelhante a partir do revestimento respiratório durante a expiração. Essas duas perdas são conhecidas como **perda insensível de água**, cujo volume alcança aproximadamente 600 mℓ/dia nos seres humanos. A evaporação dessa água pode ser responsável por uma fração significativa da perda total de calor. Diferentemente dessa perda de água passiva, a sudorese exige a secreção ativa de líquido pelas **glândulas sudoríparas** e a extrusão em ductos que a transportam até a superfície da pele.

A produção de suor é estimulada por nervos simpáticos que inervam as glândulas. O suor é uma solução diluída que contém cloreto de sódio como principal soluto. Já foram relatadas taxas de sudorese de mais de 4 ℓ/h; a evaporação de 4 ℓ de água

eliminaria quase 2.400 kcal de calor do corpo!

O suor precisa evaporar para exercer seu efeito de arrefecimento. O fator mais importante que determina a taxa de evaporação é a concentração de vapor de água do ar – isto é, a umidade relativa. O desconforto sofrido em dias úmidos deve-se à incapacidade de evaporação; as glândulas sudoríparas continuam a secreção, porém o suor simplesmente permanece sobre a pele ou goteja.

Integração dos mecanismos efetores. Ao alterar a perda de calor, as alterações no fluxo sanguíneo da pele isoladamente conseguem regular a temperatura corporal ao longo de uma faixa de temperaturas ambientais, conhecida como **zona termoneutra**. Nos seres humanos, a faixa termoneutra é de aproximadamente 25 a 30°C para um indivíduo despido. Em temperaturas abaixo dessa faixa, até mesmo constrição máxima dos vasos sanguíneos na pele não consegue impedir que a perda de calor ultrapasse a sua produção, de modo que o corpo precisa aumentar a sua produção de calor para manter a temperatura. Em temperaturas ambientes acima da zona termoneutra, até mesmo uma vasodilatação máxima é incapaz de eliminar o calor tão rapidamente quanto ele é produzido, e outro mecanismo de perda de calor – a sudorese – começa, portanto, a atuar intensamente. Em temperaturas ambientes acima da temperatura corporal, o calor é efetivamente acrescentado ao corpo por radiação e condução. Nessas condições, a evaporação constitui o único mecanismo para a perda de calor. A capacidade do indivíduo de tolerar essas temperaturas é determinada pela umidade e pela sua taxa máxima de sudorese. Por exemplo, quando o ar está totalmente seco, um indivíduo hidratado pode tolerar uma temperatura ambiente de 130°C durante 20 min ou mais, ao passo que, quando o ar está muito úmido, uma temperatura de 46°C é suportável apenas por alguns minutos.

Aclimatação à temperatura

As alterações no início, no volume e na composição do suor determinam a capacidade de adaptação do indivíduo a temperaturas elevadas e persistentes. Uma pessoa recém-chegada em um ambiente quente tem pouca capacidade de realizar qualquer trabalho; a temperatura corporal aumenta, e pode ocorrer fraqueza intensa. Depois de vários dias, observa-se grande melhora na tolerância ao trabalho, com elevação bem menor da temperatura corporal, e diz-se que a pessoa se aclimatou ao calor. A temperatura corporal não aumenta tanto, visto que a sudorese começa mais cedo, e o volume de suor produzido é maior.

Ocorre também mudança importante na composição do suor, isto é, uma redução significativa na sua concentração de íons. Essa adaptação, que minimiza a perda de Na^+ do corpo através do suor, deve-se a um aumento na secreção do hormônio do córtex suprarrenal, a aldosterona. As células secretoras das glândulas sudoríparas produzem uma solução com concentração de Na^+ semelhante à do plasma, porém parte dos íons sódio sofre absorção de volta ao sangue à medida que a secreção flui ao longo dos ductos das glândulas sudoríparas em direção à superfície da pele. A aldosterona estimula essa absorção de modo idêntico à estimulação da reabsorção de Na^+ nos túbulos renais.

A aclimatação ao frio tem sido menos estudada que a aclimatação ao calor, devido à dificuldade de submeter indivíduos ao estresse corporal total do frio por períodos longos o suficiente para produzir aclimatação. Além disso, os indivíduos que vivem em climas frios geralmente usam roupas muito quentes e, portanto, não devem desenvolver aclimatação ao frio.

16.7 Febre e hipertermia

Febre é uma elevação da temperatura corporal central, devido a um reajuste do "termostato" no hipotálamo. O indivíduo com febre ainda regula a temperatura corporal em resposta ao calor ou ao frio, porém em um ponto de ajuste mais alto. A causa mais comum de febre é a infecção, porém traumatismo físico e dano tecidual também podem induzir febre.

O início da febre durante a infecção é frequentemente gradual, porém é mais notável quando surge rapidamente na forma de calafrios. Nesses casos, o ponto de ajuste do termostato hipotalâmico é subitamente elevado. Em consequência, o indivíduo sente frio, embora a sua temperatura corporal real possa estar normal. Por esse motivo, ocorrem as ações típicas que são utilizadas para aumentar a temperatura corporal, como vasoconstrição e tremores musculares. O indivíduo também pode se encolher e cobrir-se com cobertores. Essa combinação de diminuição da perda de calor e aumento na produção de calor impulsiona a temperatura corporal até o novo ponto de ajuste, onde ela se estabiliza. Ela continua sendo regulada nesse novo valor, até que o termostato seja reajustado ao normal, e a febre ceda. Em seguida, o indivíduo sente calor, retira as cobertas e apresenta acentuada vasodilatação e sudorese.

Qual é a base do reajuste do termostato? Mensageiros químicos, coletivamente denominados **pirógeno endógeno (PE)**, são liberados pelos macrófagos (bem como por outros tipos de células) na vigência de infecção ou de outros estímulos produtores de febre. As etapas seguintes variam, dependendo do estímulo preciso para a liberação de PE. Conforme ilustrado na **Figura 16.19**, em alguns casos, o PE provavelmente circula no sangue para atuar sobre os termorreceptores presentes no hipotálamo (e, talvez, em outras áreas do encéfalo), alterando seus impulsos para os centros de integração. Em outros casos, o PE pode ser produzido por células semelhantes aos macrófagos no fígado e estimular receptores neurais nesse local que dão origem a impulsos neurais aferentes para os termorreceptores hipotalâmicos. Em ambos os casos, a causa imediata do reajuste consiste na síntese e liberação locais de prostaglandinas no hipotálamo. O ***ácido acetilsalicílico*** reduz a febre por meio de inibição da síntese dessas prostaglandinas.

O termo *PE* foi criado em uma época em que não se conhecia a identidade do(s) mensageiro(s) químico(s). Na atualidade, sabe-se que pelo menos três proteínas – a interleucina 1-beta (IL-1β), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) – atuam como PE. Além de seus efeitos sobre a temperatura, essas proteínas exercem muitos outros efeitos (descritos no Capítulo 18), que aumentam a resistência à infecção e que promovem a cicatrização do tecido lesionado.

Seria previsível que a febre, que constitui uma característica consistente de infecção, tenha alguma função protetora importante. A maioria das evidências sugere que este seja o caso. Por exemplo, a elevação da temperatura corporal estimula numerosas respostas de defesa do hospedeiro à infecção, incluindo a proliferação e a atividade dos leucócitos que lutam contra os patógenos. A probabilidade de que a febre seja uma resposta benéfica levanta questões importantes acerca do uso do ácido acetilsalicílico e de outros fármacos para suprimir a febre durante a infecção. É preciso ressaltar que essas questões se aplicam às febres moderadas habituais. Não há dúvida de que a febre extremamente alta possa ser prejudicial – particularmente em seus efeitos sobre o sistema nervoso central – e precise ser vigorosamente combatida com fármacos e outras formas de terapia.

Por conseguinte, a febre é um aumento da temperatura corporal causado por elevação do ponto de ajuste térmico. Quando a temperatura corporal é elevada por qualquer outro motivo além de uma faixa normal estreita, porém sem alteração no ponto de ajuste da temperatura, essa elevação é denominada ***hipertermia***. A causa mais comum de hipertermia em um indivíduo típico é o exercício físico; a elevação da temperatura corporal acima do ponto de ajuste deve-se ao calor interno gerado pelos músculos em exercício.

Como mostra a **Figura 16.20**, a produção de calor aumenta imediatamente durante o estágio inicial do exercício e ultrapassa a perda de calor, causando um armazenamento de calor no corpo e elevação da temperatura central. Essa elevação da temperatura central desencadeia reflexos, por meio dos termorreceptores centrais, que provocam aumento da perda de calor. À medida que o fluxo sanguíneo cutâneo e a sudorese aumentam, a discrepância entre a produção e a perda de calor começa a diminuir, porém não desaparece. Por conseguinte, a temperatura central continua aumentando. Por fim, a temperatura central estará alta o suficiente para impulsionar (por meio dos termorreceptores centrais) os reflexos de perda de calor em uma taxa na qual a perda de calor mais uma vez é igual à sua produção. Neste ponto, a temperatura central estabiliza-se nesse valor elevado, apesar do exercício continuado. Em algumas situações, a hipertermia tem consequências potencialmente fatais.

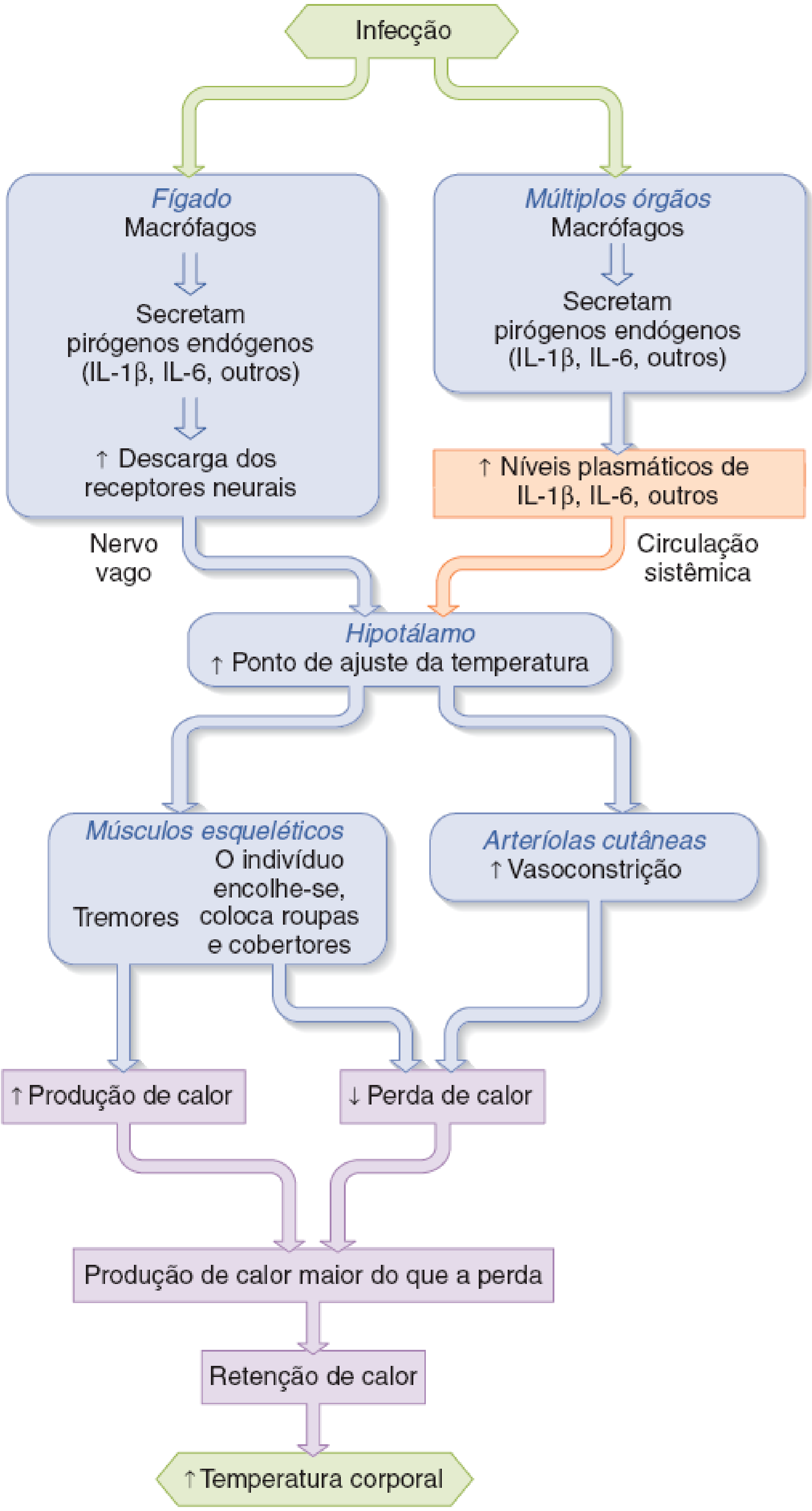


Figura 16.19 Via pela qual a infecção provoca febre (IL-1β = interleucina 1β; IL-6 = interleucina 6). As respostas efetoras servem para *elevar* a temperatura corporal durante uma infecção.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Que sistemas orgânicos contribuem para a elevação da temperatura corporal induzida pela febre, ilustrando, assim, o princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas com as outras?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

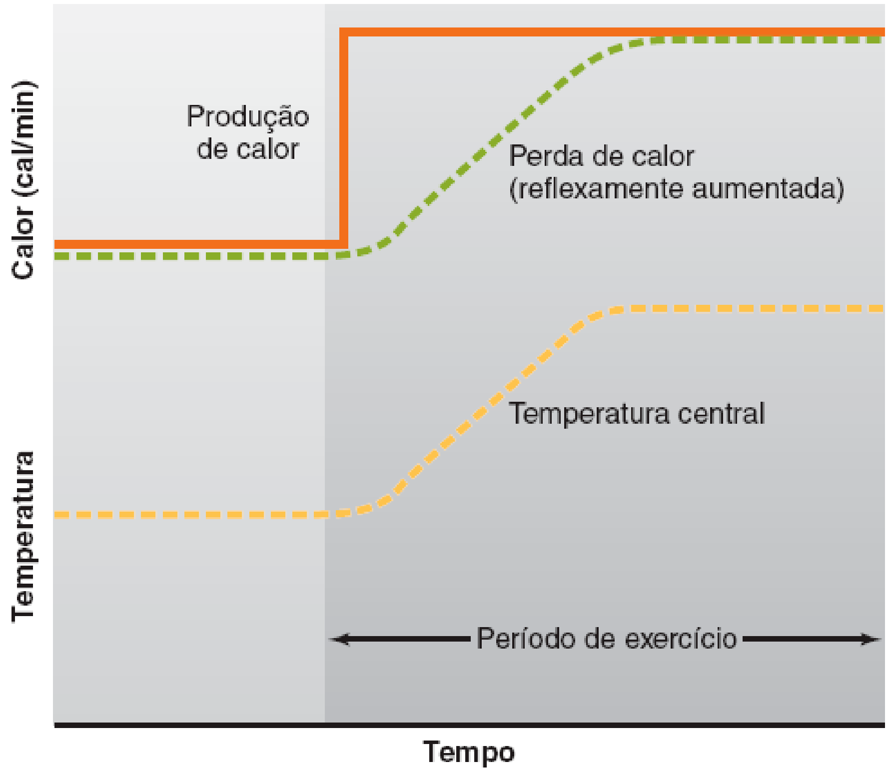


Figura 16.20 Alterações térmicas durante o exercício. A perda de calor aumenta de modo reflexo. Quando a perda de calor mais uma vez é igual à produção de calor, a temperatura central se estabiliza.

A ***exaustão pelo calor*** refere-se a um estado de colapso, que frequentemente manifesta-se como colapso, devido à hipotensão produzida pela depleção do volume plasmático em consequência da sudorese e à extrema dilatação dos vasos sanguíneos da pele. Conforme assinalado no Capítulo 12, lembre-se de que a pressão arterial, o débito cardíaco e a resistência periférica total estão relacionados de acordo com a equação $PAM = DC \times RPT$. Por conseguinte, a ocorrência de diminuições tanto do débito cardíaco (devido à redução do volume plasmático) quanto da resistência periférica (devido à vasodilatação) contribui para a hipotensão. A exaustão pelo calor ocorre como consequência direta da atividade dos mecanismos de perda de calor. Como esses mecanismos são extremamente ativos, a temperatura corporal está apenas moderadamente elevada. Nesse sentido, a exaustão pelo calor constitui uma válvula de segurança que, ao forçar a interrupção do trabalho em um ambiente quente, quando os mecanismos de perda de calor estão sobrecarregados, impede maior elevação da temperatura corporal, que causaria o distúrbio muito mais grave da intermação.

Diferentemente da exaustão pelo calor, a ***intermação*** representa a degradação completa dos sistemas termorreguladores, de modo que a temperatura corporal continua aumentando. Trata-se de uma situação extremamente perigosa, caracterizada por colapso, delírio, convulsões ou perda prolongada da consciência – todos devidos a uma acentuada elevação da temperatura corporal. Ocorre quase sempre em associação à exposição ou a um esforço excessivo em ambientes quentes e úmidos. Em alguns indivíduos, particularmente idosos, a intermação pode surgir sem nenhum período prévio aparente de sudorese intensa (rever o Estudo de Caso Clínico no Capítulo 1 como exemplo); todavia, na maioria dos casos, surge como estágio terminal de exaustão pelo calor prolongada e não tratada. Ainda não foi esclarecido exatamente o que desencadeia a transição para a intermação, embora um dos fatores seja o comprometimento da circulação para o encéfalo, devido à desidratação. Entretanto, o achado notável é que, mesmo com a rápida elevação da temperatura corporal, o indivíduo não apresenta sudorese. A intermação é uma situação de retroalimentação positiva prejudicial, em que a temperatura corporal crescente estimula diretamente o metabolismo, isto é, a produção de calor, o que aumenta ainda mais a temperatura corporal. Tanto para a exaustão pelo calor quanto para a intermação, o tratamento consiste em resfriamento externo, reposição de líquidos e interrupção da atividade.

SEÇÃO B | RESUMO

Princípios gerais de gasto energético

I. A energia liberada durante uma reação química aparece na forma de calor ou trabalho.
II. Gasto energético total = Calor produzido + Trabalho externo realizado + Energia armazenada.
III. A taxa metabólica é influenciada pelos numerosos fatores resumidos no Quadro 16.5.
IV. A taxa metabólica é aumentada pelos hormônios tireoidianos e pela epinefrina.

Regulação das reservas energéticas corporais totais

I. O armazenamento de energia na forma de gordura pode ser positivo, quando a taxa metabólica é menor do que o conteúdo de energia do alimento ingerido, ou pode ser negativo, quando a taxa metabólica é maior do que o conteúdo de energia do alimento ingerido.
   a. O armazenamento de energia é regulado principalmente por um ajuste reflexo do consumo de alimentos.
   b. Além disso, a taxa metabólica aumenta ou diminui, em certo grau, quando o consumo de alimentos é cronicamente aumentado ou diminuído, respectivamente.
II. O consumo de alimentos é controlado pela leptina, que é secretada pelas células do tecido adiposo, e por vários fatores da saciedade, conforme resumido nas Figuras 16.14 e 16.15.
III. O sobrepeso ou a obesidade, que constituem o resultado de um desequilíbrio entre o aporte de alimento e a taxa metabólica, aumentam o risco de muitas doenças.

Regulação da temperatura corporal

I. A temperatura corporal central exibe um ritmo circadiano, no qual a temperatura é mais alta durante o dia e mais baixa à noite.
II. O corpo troca calor com o meio externo por radiação, condução, convecção e evaporação de água a partir da superfície corporal.
III. O hipotálamo e outras áreas do encéfalo contêm os centros de integração para os reflexos reguladores da temperatura, e os termorreceptores tanto periféricos quanto centrais participam nesses reflexos.
IV. A temperatura corporal é regulada pela alteração da produção e/ou perda de calor, de modo a modificar o conteúdo de calor corporal total.
   a. A produção de calor é alterada pelo aumento do tônus muscular, pelos tremores musculares e pela atividade voluntária.
   b. A perda de calor por radiação, condução e convecção depende da diferença de temperatura entre a superfície da pele e o ambiente.
   c. Em resposta ao frio, a temperatura da pele é diminuída pela redução do fluxo sanguíneo cutâneo por meio da estimulação reflexa dos nervos simpáticos que inervam a pele. Em resposta ao calor, a temperatura da pele é aumentada pela inibição desses nervos.
   d. As respostas comportamentais, como colocar mais roupas, também influenciam a perda de calor.
   e. A evaporação de água ocorre a todo momento na forma de perda insensível através da pele e do revestimento respiratório. Água adicional para evaporação é suprida pelo suor, estimulada pelos nervos simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas.
   f. O aumento na produção de calor é essencial para a regulação da temperatura em temperaturas ambientes abaixo da zona termoneutra, e a sudorese é essencial em temperaturas acima dessa zona.
V. A aclimatação da temperatura ao calor é obtida pelo início mais precoce da sudorese, aumento do volume do suor e diminuição da concentração de sal do suor.

Febre e hipertermia

I. A febre é causada por um reajuste do ponto de ajuste da temperatura, de modo que a produção de calor é aumentada, enquanto a perda de calor é diminuída, a fim de elevar a temperatura corporal até o novo ponto de ajuste e mantê-la nesse ponto. O estímulo é fornecido pelo pirógeno endógeno, na forma de interleucina 1 (IL-1) e outras proteínas.
II. A hipertermia do exercício deve-se a um aumento da produção de calor pelos músculos e é parcialmente compensada por vasodilatação cutânea.
III. Os aumentos extremos da temperatura corporal podem resultar em exaustão pelo calor ou intermação (choque por calor). Na exaustão pelo calor, a pressão arterial diminui, devido à vasodilatação. Na intermação, os mecanismos termorreguladores normais falham; em consequência, a intermação pode ser fatal.

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Cite a fórmula que relaciona o gasto energético total, o calor produzido, o trabalho externo e o armazenamento de energia.
2. Quais são os dois hormônios que alteram a taxa metabólica basal?
3. Cite a equação para o balanço energético corporal total. Descreva os três estados possíveis do balanço em relação ao armazenamento de energia.
4. O que ocorre com a taxa metabólica basal depois de um indivíduo perder ou ganhar peso?
5. Cite vários sinais de saciedade; onde os sinais de saciedade atuam?
6. Cite três efeitos benéficos do exercício em um programa de perda de peso.
7. Compare e contraste os quatro mecanismos para a perda de calor.
8. Descreva o controle dos vasos sanguíneos cutâneos durante a exposição ao frio ou ao calor.
9. Com um diagrama, faça um resumo das respostas reflexas ao calor ou ao frio. Quais são os mecanismos dominantes para a regulação da temperatura na zona termoneutra e em temperaturas abaixo e acima dessa faixa?
10. Quais são as alterações exibidas por um indivíduo aclimatado ao calor?
11. Faça um resumo da sequência de eventos que levam à febre; compare isso com a sequência que leva à hipertermia durante o exercício.

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

16.4 Princípios gerais de gasto energético

Caloria
Efeito calorigênico
Gasto energético total
Quilocaloria (kcal)
Taxa metabólica
Taxa metabólica basal (TMB)
Termogênese induzida por dieta
Trabalho externo
Trabalho interno

16.5 Regulação das reservas energéticas corporais totais

Genes econômicos
Grelina
Índice de massa corporal (IMC)
Leptina
Neuropeptídio Y

16.6 Regulação da temperatura corporal

Condução
Convecção
Endotérmicos
Evaporação
Glândulas sudoríparas
Homeotérmicos
Perda insensível de água
Radiação
Tecido adiposo marrom
Temperatura corporal central
Termogênese com tremor
Termogênese sem tremor
Termorreceptores centrais
Termorreceptores periféricos
Zona termoneutra

16.7 Febre e hipertermia

Pirógeno endógeno (PE)

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

16.5 Regulação das reservas energéticas corporais totais

Anorexia nervosa
Bulimia nervosa
Obesidade
Sobrepeso

16.7 Febre e hipertermia

Ácido acetilsalicílico
Exaustão pelo calor
Febre
Hipertermia
Intermação

CAPÍTULO 16

Estudo de caso clínico

Homem com sobrepeso e formigamento, sede e visão turva



Um homem de 46 anos de idade consultou um oftalmologista, devido a episódios recentes de borramento visual. Além de examinar os olhos, o oftalmologista obteve uma história clínica e avaliou o estado de saúde geral do paciente. O paciente tem 1,80 m de altura e pesa 120 kg (IMC = 36 kg/m^2). Recentemente, teve sensação de "formigamento" nas mãos e nos pés e não estava dormindo bem, visto que acordava várias vezes durante a noite com a bexiga cheia. Além disso, estava também carregando uma garrafa de água para todos os lugares onde fosse, visto que ele frequentemente sentia muita sede. Relatou que trabalhava como motorista de táxi e raramente ou nunca tinha a oportunidade de praticar muita atividade física ou exercício. O paciente atribuiu a sensação de formigamento a "permanecer sentado na mesma posição o dia inteiro" e estava convencido de que os problemas oculares eram o resultado natural do envelhecimento. Entretanto, o exame oftalmológico revelou um reflexo de acomodação acentuadamente enfraquecido em ambos os olhos (ver Capítulo 7). Esses sinais e sintomas sugeriram ao oftalmologista que o paciente poderia ter ***diabetes melito***; por esse motivo, encaminhou o paciente a um médico da unidade de diabetes do hospital local.

Reflita e revise 1

- Quais são as principais funções da insulina, particularmente no que diz respeito a seus efeitos sobre a glicose plasmática?

O médico no hospital realizou uma série de exames para confirmar o diagnóstico de diabetes melito. Em primeiro lugar, a concentração plasmática de glicose em jejum foi determinada em 2 dias separados. Depois de uma noite de jejum, foi coletada uma amostra de sangue e determinada a concentração de glicose no plasma. Em geral, os valores normais são inferiores a 100 mg/mℓ, porém os dois valores obtidos nesse paciente foram de 156 e 144 mg/dℓ. Por esse motivo, foi realizado um segundo exame para determinar a porcentagem de hemoglobina glicosilada do paciente. Não é raro que algumas proteínas no corpo se liguem ocasionalmente à glicose (este não é o mesmo processo que a glicosilação, que consiste em uma reação normal enzimaticamente catalisada, que forma uma glicoproteína). Essa ligação caracteriza-se por ser permanente e, com frequência, torna a proteína não funcional. Em qualquer momento determinado, uma pequena porcentagem da hemoglobina do sangue liga-se à glicose. Entretanto, quanto maior a duração da elevação da glicose plasmática, maior a porcentagem de hemoglobina ligada à glicose, abreviada por HbA1 c. A hemoglobina é encontrada nos eritrócitos, cujo tempo de sobrevida é de 2 a 4 meses. Por conseguinte, esse exame fornece uma medida dos valores médios da glicose no sangue durante os vários meses anteriores. Os valores normais situam-se entre 4 e 6%; todavia, nesse paciente, a HbA1c alcançou 6,9%. Em conjunto, esses exames confirmaram o diagnóstico de diabetes melito.

O diabetes melito pode ser devido a uma deficiência de insulina e/ou a uma diminuição da responsividade à insulina. Por conseguinte, o diabetes melito é classificado em duas doenças distintas, dependendo da causa. No ***diabetes melito tipo 1 (DM1)***, anteriormente denominado *diabetes melito insulinodependente (DMID)* ou *diabetes juvenil,* a insulina está totalmente ou quase totalmente ausente das ilhotas de Langerhans e do plasma. Por conseguinte, o tratamento com insulina é essencial. No ***diabetes melito do tipo 2 (DM2)***, antigamente denominado *diabetes melito não insulinodependente (DMNID)* ou *diabetes melito de início no adulto,* a insulina está presente no plasma, porém a sensibilidade celular à insulina está abaixo do normal (em outras palavras, as células-alvo demonstram ***resistência à insulina***). Em muitos pacientes com DM2, a resposta das células beta do pâncreas à glicose também está comprometida. Por conseguinte, a terapia pode envolver uma combinação de fármacos que aumentam a sensibilidade celular à insulina, aumentam a secreção de insulina pelas células beta ou diminuem a produção hepática de glicose, ou a terapia pode envolver a administração da própria insulina.

O DM1 é menos comum e, nos EUA, acomete aproximadamente 5% dos pacientes diabéticos. O DM1 é devido à destruição autoimune total ou quase total das células beta do pâncreas pelos leucócitos do próprio corpo. Como será mostrado no Capítulo 18, uma doença autoimune é aquela na qual as células imunes do corpo atacam e destroem o tecido normal sadio. Os eventos desencadeantes dessa resposta autoimune ainda não estão totalmente estabelecidos. O tratamento do DM1 envolve a administração de insulina por injeção, visto que a insulina administrada por via oral seria destruída pelo ácido e pelas enzimas gastrintestinais.

Devido à deficiência de insulina, os pacientes *não tratados* com DM1 sempre apresentam concentrações sanguíneas elevadas de glicose. O aumento das concentrações plasmáticas de glicose ocorre porque (1) a glicose não consegue entrar normalmente nas células-alvo da insulina e (2) o fígado produz continuamente glicose pela glicogenólise e gliconeogênese e a secreta no sangue. Lembre-se também de que a insulina normalmente suprime a lipólise e a formação de cetonas. Em consequência, outro resultado da deficiência de insulina consiste em lipólise pronunciada, com elevação subsequente dos níveis plasmáticos de glicerol e ácidos graxos. Em seguida, muitos dos ácidos graxos são convertidos pelo fígado em cetonas, as quais são liberadas na corrente sanguínea.

Essas alterações metabólicas, se extremas, culminam na emergência aguda e potencialmente fatal, denominada ***cetoacidose diabética*** (**Figura 16.21**). Alguns dos problemas são devidos aos efeitos produzidos pelas concentrações plasmáticas extremamente elevadas de glicose sobre a função renal. No Capítulo 14, foi assinalado que o indivíduo típico não secreta glicose, visto que toda a glicose filtrada nos glomérulos renais é reabsorvida pelos túbulos. Entretanto, o nível plasmático elevado de glicose no diabetes melito aumenta a carga filtrada de glicose além da capacidade reabsortiva tubular máxima, e, em consequência, ocorre excreção de grandes quantidades de glicose. Pelas mesmas razões, podem aparecer também grandes quantidades de cetonas na urina. Essas perdas urinárias causam depleção de nutrientes do corpo e levam a perda de peso. Entretanto, muito mais grave é o fato de que esses solutos não reabsorvidos causam diurese osmótica – isto é, aumento da excreção urinária de Na^+ e de água, podendo levar, pela sequência de eventos mostrada na Figura 16.21, a hipotensão, dano cerebral e morte. Entretanto, deve-se

assinalar que, com exceção desse exemplo extremo, os diabéticos são mais frequentemente propensos à hipertensão, e não à hipotensão (devido a várias causas, incluindo danos vascular e renal).

A outra anormalidade grave na cetoacidose diabética consiste na concentração plasmática elevada de H^+ em consequência do acúmulo de cetonas. Conforme descrito no Capítulo 3, as cetonas são produtos de degradação de quatro carbonos dos ácidos graxos. Duas cetonas, conhecidas como ácido hidroxibutírico e ácido acetoacético, são ácidas no pH do sangue. Esse aumento na concentração de H^+ provoca disfunção cerebral, que pode contribuir para o coma e a morte.

A cetoacidose diabética ocorre principalmente em pacientes com DM1 *não tratado, isto é*, naqueles com incapacidade quase total de secretar insulina. Entretanto, mais de 90% dos diabéticos estão na categoria de DM2 e, em geral, não desenvolvem distúrbios metabólicos graves o suficiente para resultar em cetoacidose diabética. O DM2 é uma síndrome que acomete principalmente adultos com sobrepeso, começando tipicamente na meia-idade. Entretanto, o DM2 *não* é uma síndrome dependente da idade. Com o aumento da incidência da obesidade infantil nos EUA, o mesmo ocorreu com a incidência de DM2 em crianças e adolescentes. Tendo em vista a perda de peso progressiva mencionada anteriormente no DM1 como manifestação de diabetes, por que a maioria dos indivíduos com DM2 apresenta sobrepeso? Uma razão é a de que os indivíduos com DM2, diferentemente daqueles com DM1, não excretam glicose suficiente na urina para causar perda de peso. Além disso, no DM2, é o ganho ponderal excessivo que contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina e comprometimento da secreção de insulina no diabetes.

Reflita e revise 2

- Que se quer dizer com hiporresponsividade das células-alvo? Isso é exclusivo da insulina? (Rever o Estudo de Caso Clínico no Capítulo 5 para maiores detalhes.)

Diversos fatores se combinam para causar o DM2. Um problema importante é a hiporresponsividade das células-alvo à insulina, denominada resistência à insulina. A obesidade é responsável por grande parte da resistência à insulina no DM2, embora uma minoria de indivíduos desenvolva DM2 sem obesidade por razões que permanecem desconhecidas. A obesidade em qualquer pessoa – seja ela diabética ou não – induz habitualmente algum grau de resistência à insulina, particularmente nas células musculares e nas células do tecido adiposo. Uma hipótese é a de que o tecido adiposo em excesso produz uma quantidade excessiva de mensageiros – talvez citocinas inflamatórias – que provocam infrarregulação dos transportadores de glicose responsivos à insulina ou, de alguma outra maneira, bloqueiam as ações da insulina. Outra hipótese é a de que o excesso de deposição de gordura no tecido não adiposo (p. ex., no músculo) provoca diminuição da sensibilidade à insulina.

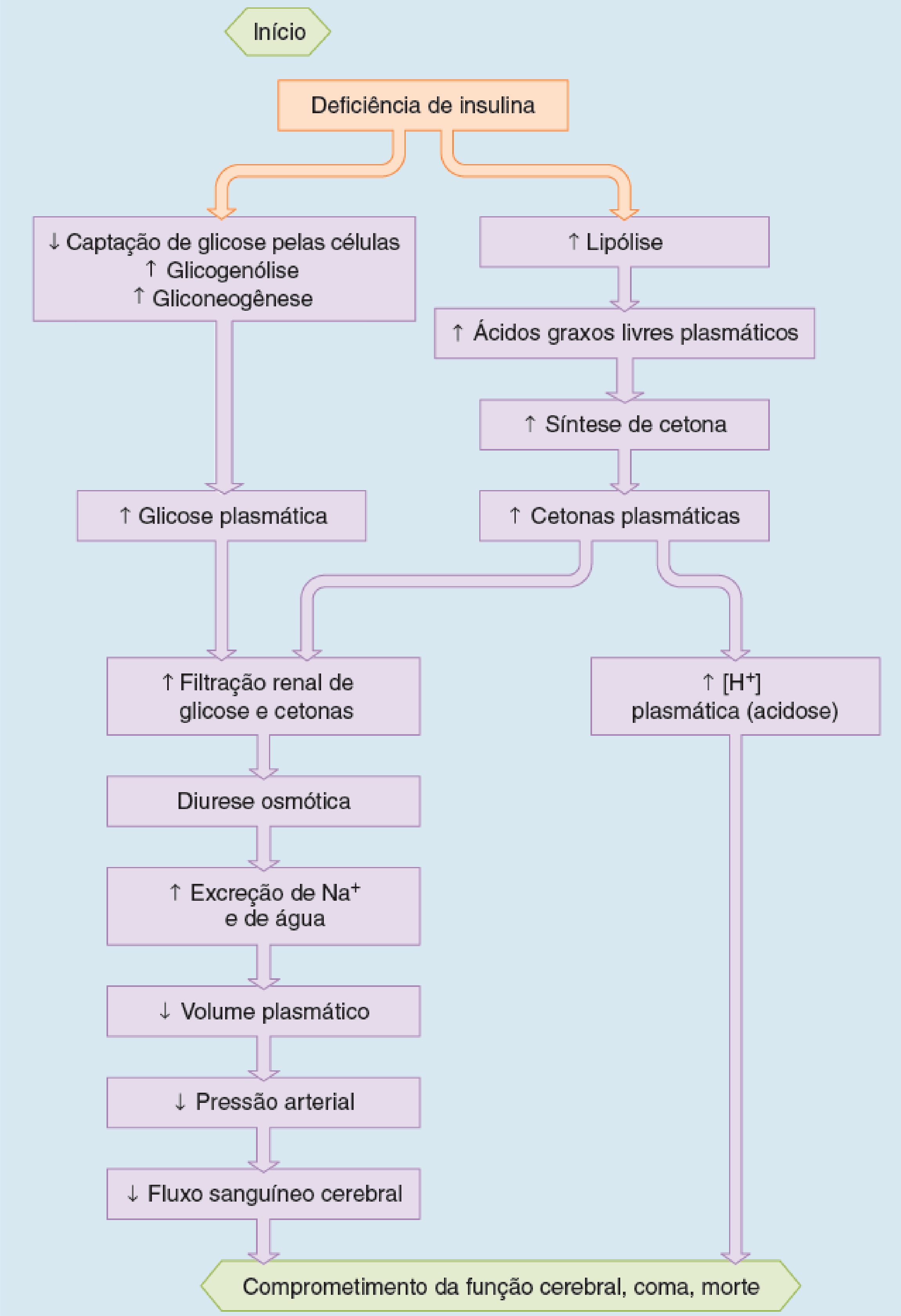


Figura 16.21 Cetoacidose diabética. Eventos causados por deficiência importante e não tratada de insulina no diabetes melito do tipo 1.

Conforme assinalado anteriormente, muitos indivíduos com DM2 não apenas apresentam resistência à insulina, mas também possuem um defeito na capacidade das células beta de secretar adequadamente insulina em resposta à elevação da concentração plasmática de glicose. Em outras palavras, embora a resistência à insulina constitua o principal fator que induz o desenvolvimento de hiperglicemia no DM2, um defeito ainda não identificado na função das células beta impede que essas células respondam em nível máximo à hiperglicemia. Atualmente, acredita-se que os mediadores da sensibilidade diminuída à insulina descritos anteriormente também possam interferir na resposta secretora normal da insulina à hiperglicemia.

O tratamento mais efetivo para indivíduos obesos com DM2 consiste em redução do peso. Um programa de exercícios também é muito importante, visto que a sensibilidade à insulina aumenta com exercícios frequentes do tipo resistência, independentemente das alterações do peso corporal. Isso ocorre, pelo menos em parte, pelo fato de que o exercício promove aumento substancial no número total de transportadores da glicose da membrana plasmática nas células do músculo esquelético.

Como um programa de redução de peso, exercício e modificação da dieta tipicamente exige algum tempo para se tornar efetivo, os pacientes com DM2 também são habitualmente tratados com fármacos ativos por via oral, que diminuem a concentração plasmática de glicose por vários mecanismos. Uma incretina sintética recentemente aprovada e outra classe de fármacos, denominados ***sulfonilureias***, reduzem as concentrações plasmáticas de glicose ao atuar sobre as células beta, estimulando a secreção de insulina. Outros fármacos aumentam a sensibilidade celular à insulina ou diminuem a gliconeogênese hepática. Por fim, em alguns casos, justifica-se o uso de altas doses da própria insulina no DM2.

Infelizmente, os indivíduos com qualquer uma das formas de diabetes melito tendem a desenvolver uma variedade de anormalidades crônicas, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial, insuficiência renal, doença dos vasos sanguíneos e neurológica, suscetibilidade à infecção e cegueira. O aumento crônico da concentração plasmática de glicose contribui para a maioria dessas anormalidades, causando acúmulo intracelular de determinados metabólitos da glicose, que exercem efeitos prejudiciais sobre as células quando presentes em altas concentrações, ou ligando a glicose às proteínas, alterando, assim, a sua função. Nesse paciente, as concentrações elevadas de glicose levaram ao acúmulo de metabólitos da glicose no cristalino, causando edema devido à osmose; isso, por sua vez, reduziu a capacidade dos olhos de focar acuradamente a luz na retina. O paciente também apresentou sinais de lesão nervosa, manifestada por sensação de formigamento nas mãos e nos pés. Em muitos casos, esses sintomas diminuem ou até mesmo desaparecem dentro de alguns dias a meses após o início do tratamento. Todavia, com o passar do tempo, os problemas já mencionados ainda podem surgir.

Nosso paciente foi aconselhado a iniciar um programa de caminhada rápida durante 30 min por dia, pelo menos 5 vezes/semana, com a meta de aumentar a duração e a intensidade do exercício no decorrer de vários meses. Ele também foi encaminhado a um nutricionista, que recomendou um programa de perda de peso, envolvendo redução do consumo diário de gordura saturada, açúcar e calorias totais, com aumento do consumo de frutas e vegetais. Além disso, recebeu imediatamente dois fármacos, um para aumentar a secreção de insulina pelo pâncreas e o outro para suprimir a produção de glicose pelo fígado. Com o passar do tempo, a necessidade desses fármacos pode ser reduzida e até mesmo eliminada, se a dieta e o exercício tiverem sucesso na redução do peso e na restauração da sensibilidade à insulina.

Termos clínicos: cetoacidose diabética, diabetes melito, diabetes melito do tipo 1 (DM1), diabetes melito do tipo 2 (DM2), resistência à insulina, sulfonilureias

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual é a opção *incorreta*?
   a. Os ácidos graxos podem ser convertidos em glicose no fígado.
   b. A glicose pode ser convertida em ácidos graxos nos adipócitos.
   c. Certos aminoácidos podem ser convertidos em glicose pelo fígado.
   d. Os triglicerídios são absorvidos pelo sistema digestório na forma de quilomícrons.
   e. O estado absortivo caracteriza-se pela entrada dos nutrientes ingeridos no sangue a partir do sistema digestório.
2. Durante o estado pós-absortivo, a epinefrina estimula a degradação dos triglicerídios do tecido adiposo por meio de
   a. Inibição da lipoproteína lipase.
   b. Estimulação da lipase sensível a hormônio.
   c. Aumento na produção de glicogênio.
   d. Inibição da lipase sensível a hormônio.
   e. Promoção do aumento na produção de cetonas no tecido adiposo.
3. O que é verdadeiro sobre exercício extenuante e prolongado?
   a. Resulta em aumento da concentração plasmática de glucagon.
   b. Resulta em aumento da concentração plasmática de insulina.
   c. Não há alteração na concentração plasmática de glicose.
   d. Ocorre inibição da captação de glicose pelos músculos esqueléticos.
   e. Ocorre diminuição das concentrações plasmáticas de cortisol e de hormônio do crescimento.
4. O diabetes melito do tipo 1 não tratado caracteriza-se por
   a. Diminuição da sensibilidade das células do tecido adiposo e do músculo esquelético à insulina.
   b. Concentração plasmática de insulina acima da faixa normal.
   c. Perda de líquido corporal, devido à produção aumentada de urina.
   d. Início dependente da idade (só ocorre em adultos).
   e. Obesidade.
5. O que *não* é uma função da insulina?
   a. Estimular o transporte de aminoácidos através das membranas celulares.
   b. Inibir a produção hepática de glicose.

c. Inibir a secreção de glucagon.
d. Estimular a lipólise nos adipócitos.
e. Estimular a glicogênio sintase no músculo esquelético.

6. O efeito calorigênico dos hormônios tireoidianos
   a. Refere-se à sua capacidade de aumentar o consumo de oxigênio do corpo.
   b. Ajuda a manter a temperatura corporal.
   c. Ajuda a explicar por que o hipertireoidismo está algumas vezes associado a sintomas de deficiência de vitaminas.
   d. Constitui o determinante mais importante da taxa metabólica basal.
   e. Todas as respostas estão corretas.

7. Qual dos seguintes mecanismos de troca de calor resulta de correntes de ar locais?
   a. Radiação c. Condução
   b. Convecção d. Evaporação

Verdadeiro ou falso

8. A termogênese sem tremores ocorre fora da zona termoneutra.
9. As temperaturas cutânea e central são mantidas constantes nos homeotérmicos.
10. A leptina inibe o apetite, enquanto a grelina o estimula.
11. O músculo esquelético em contração ativa requer mais insulina do que o músculo em repouso.
12. O índice de massa corporal (IMC) é calculado como a altura em metros dividida pelo peso em quilogramas.
13. Na condução, o calor move-se de uma superfície de temperatura mais elevada para outra de temperatura mais baixa.
14. Os vasos sanguíneos cutâneos se contraem em resposta à temperatura corporal central elevada.
15. O resfriamento evaporativo é mais eficiente no clima seco.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. O que ocorre com as concentrações de triglicerídios no plasma e no tecido adiposo após a administração de um fármaco que bloqueia a ação da lipoproteína lipase? *Dica:* consultar a Figura 16.1 e imaginar onde a lipoproteína lipase atua nessa figura.
2. Um indivíduo apresenta um defeito na capacidade do intestino delgado de reabsorver sais biliares. Que efeito isso terá sobre a sua concentração plasmática de colesterol? *Dica:* rever a Figura 15.32 e o texto associado, bem como a Figura 16.2.
3. Um atleta bem treinado apresenta concentração plasmática de colesterol total moderadamente elevada. Que outras dosagens deveriam ser realizadas nesse indivíduo para obter melhor compreensão da importância dos níveis elevados de colesterol? *Dica:* considerar as formas nas quais o colesterol existe na corrente sanguínea.
4. Uma pessoa não estressada, em repouso, apresenta concentrações plasmáticas elevadas de ácidos graxos livres, glicerol, aminoácidos e cetonas. Que situações poderiam ser responsáveis, e que outras dosagens plasmáticas poderiam diferenciá-las? *Dica:* consultar a Seção 16.2 e o Estudo de Caso Clínico.
5. Um voluntário saudável recebe uma injeção de insulina depois de um jejum noturno. Pouco depois, as concentrações plasmáticas de quais hormônios irão aumentar? *Dica:* consultar as Figuras 16.10 e 16.11 e os Quadros 16.3 e 16.4.
6. Se as fibras pré-ganglionares simpáticas para a medula suprarrenal forem seccionadas em um animal, isso eliminaria o componente simpaticamente mediado do aumento da gliconeogênese e lipólise durante o exercício? Explique. *Dica:* consultar a Figura 16.11.
7. Quais são as fontes de perda de calor para um indivíduo imerso até o pescoço em água a 40°C? *Dica:* consultar a Figura 16.17 e lembrar que a temperatura corporal é de cerca de 37°C.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Um princípio geral de fisiologia declara que *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.* Como esse princípio está ilustrado no controle pancreático da homeostasia da glicose? (*Nota:* comparar as Figuras 16.5, 16,8 e 16.10.)

2. Esse mesmo princípio também se aplica ao controle do apetite. Forneça pelo menos cinco exemplos de fatores que regulam o apetite nos seres humanos, incluindo alguns que estimulam o apetite e alguns que o inibem.
3. A homeostasia da temperatura corporal é de importância crítica para a manutenção das células, tecidos e órgãos saudáveis. Utilizando a Figura 16.7 como guia, explique de que maneira o controle da temperatura corporal reflete o princípio geral de fisiologia segundo o qual os *processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física.*

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 16.1 Seguir uma dieta com baixo teor de gordura não significa que uma pessoa não possa adquirir massa adiposa adicional, visto que, como mostra a figura, a glicose e os aminoácidos podem ser convertidos em gordura no fígado. A partir do fígado, a gordura é transportada e depositada no tecido adiposo. Por exemplo, a dieta pobre em gordura, porém rica em açúcar, ainda poderia resultar em aumento da massa adiposa do corpo.

Figura 16.3 Durante o estado pós-absortivo, as moléculas produtoras de energia movem-se entre todos os órgãos do corpo, de modo que a energia é suprida durante períodos em que não há disponibilidade de alimento. Por exemplo, observe na Figura 16.3 como a glicose é transferida do fígado para a corrente sanguínea e dali para todas as células, onde é metabolizada para produzir energia. De modo semelhante, os ácidos graxos circulam do tecido adiposo para outras células e atuam como outra fonte de energia. O movimento da matéria (moléculas orgânicas) entre órgãos, incluindo a sua utilização para obtenção de energia, constitui uma característica fundamental da homeostasia nos seres humanos. Entretanto, consulte a Figura 16.1 para o processo inverso – isto é, o armazenamento de energia em diferentes órgãos.

Figura 16.6 A disponibilidade de transportadores já sintetizados e acondicionados em vesículas intracelulares significa que o transporte de glicose pode ser acoplado rapidamente e de modo estrito com alterações nas concentrações de glicose no sangue. Isso protege o corpo dos efeitos prejudiciais da hiperglicemia e também evita a perda urinária de glicose, mantendo a taxa de filtração de glicose abaixo da taxa máxima em que os rins são capazes de reabsorvê-la. Esse acoplamento rigoroso não poderia ocorrer se os transportadores tivessem que ser sintetizados toda vez que uma célula fosse estimulada pela insulina.

Figura 16.8 O encéfalo é absolutamente necessário para sobrevivência imediata e pode manter a captação de glicose do plasma no estado em jejum, quando as concentrações de insulina estão muito baixas.

Figura 16.10 As reações de luta ou fuga resultam em aumento da atividade nervosa simpática. Esses neurônios liberam norepinefrina das terminações axônicas (ver Capítulo 6), o que estimula a liberação de glucagon pelo pâncreas. Em seguida, o glucagon contribui para o aumento das fontes de energia, como a glicose no sangue, o que facilita as reações de luta ou fuga.

Figura 16.14 A resposta normal do corpo à leptina consiste em diminuir o apetite e em aumentar a taxa metabólica. Isso não seria adaptativo durante momentos em que é importante aumentar as reservas energéticas (gordura) do corpo. Um exemplo desse tipo de situação é a gravidez, quando o ganho de peso na forma de aumento da massa de gordura é importante para fornecer energia ao feto em crescimento. Na natureza, outro exemplo é a necessidade dos animais que hibernam de armazenar bastante gordura antes desse período. Nesses casos, os efeitos da leptina são diminuídos ou ignorados pelo encéfalo.

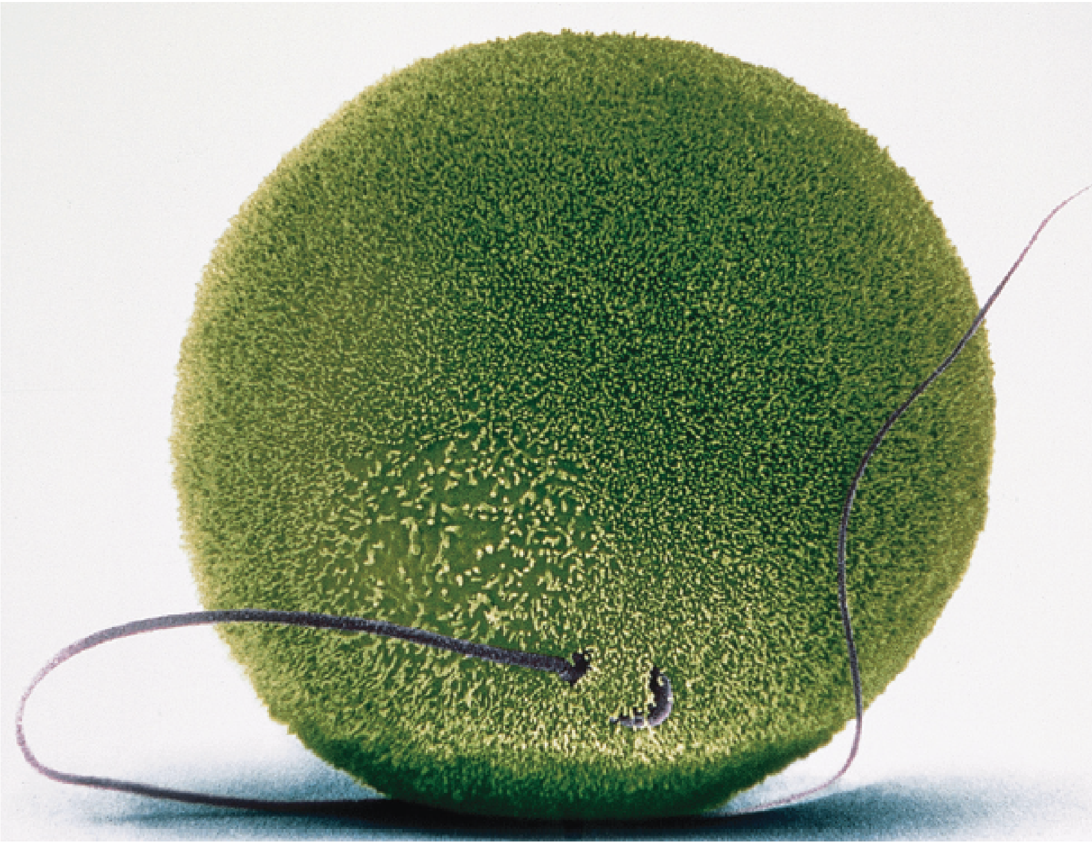
Figura 16.15 Em curto prazo, a ingestão de água antes de uma refeição reduz o apetite ao distender o estômago, o que pode contribuir para o consumo de uma refeição menor. Entretanto, conforme descrito no Capítulo 15, a água é rapidamente absorvida pelo trato GI e não fornece calorias; por conseguinte, a fome logo retornará após o término da refeição.

Figura 16.17 O volume de líquido no corpo diminui à medida que a água evapora a partir da superfície da pele. Esse líquido precisa ser reposto pela ingestão de água ou o corpo se tornará desidratado. Além disso, o suor é salgado (como pode ter percebido pelo resíduo de sal que permanece em bonés ou roupas após o suor secar). Isso significa que o conteúdo de sal do corpo também precisa ser restaurado. Este é um bom exemplo de como a manutenção da homeostasia para uma variável (temperatura corporal) pode resultar em comprometimento da homeostasia para outras variáveis (água e sal).

Figura 16.19 Pelo menos quatro sistemas orgânicos contribuem de modo coordenado na produção de febre durante a infecção: o sistema imune (secreção de pirógenos); o sistema nervoso (ponto de ajuste da temperatura e sinais para os músculos e os vasos sanguíneos); músculos esqueléticos (tremores); e o sistema circulatório (vasoconstrição).

CAPÍTULO

17 Reprodução



Micrografia eletrônica de varredura de um espermatozoide na superfície de um óvulo.

A reprodução é o processo pelo qual uma espécie se perpetua. Ao contrário da maioria dos processos fisiológicos descritos neste livro, a reprodução é um dos poucos processos não necessários para a sobrevivência de um indivíduo. Entretanto, a função reprodutora normal é essencial para a produção de uma progênie saudável e, portanto, para a *sobrevivência da*

espécie. A reprodução sexuada e a união dos cromossomos parentais proporcionam a variação biológica dos indivíduos, necessária para a adaptação da espécie às mudanças do ambiente.

A reprodução inclui os processos pelos quais o gameta masculino (espermatozoide) e o gameta feminino (óvulo) desenvolvem-se, crescem e se unem para produzir uma nova e única combinação de genes em um novo organismo. Essa nova entidade, o zigoto, desenvolve-se e forma um embrião e, em seguida, transforma-se em feto dentro do útero materno. Os gametas são produzidos pelas gônadas – testículos nos homens e ovários nas mulheres. A reprodução também inclui o processo de nascimento de um feto. Ao longo da vida, as funções reprodutoras também incluem a maturação sexual (puberdade), bem como a gravidez e a lactação nas mulheres.

As gônadas produzem hormônios que influenciam o desenvolvimento da progênie em fenótipos masculino ou feminino. Os hormônios gonadais são controlados pela secreção de hormônios do hipotálamo e da adeno-hipófise, a qual é influenciada pelos próprios hormônios gonadais. Juntamente com o sistema nervoso, esses hormônios regulam as atividades cíclicas da reprodução feminina, incluindo o ciclo menstrual, e fornecem um notável exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual os processos fisiológicos são controlados, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição. O processo de maturação dos gametas exige comunicação e retroalimentação entre as gônadas, a adeno-hipófise e o encéfalo, demonstrando a importância de dois princípios gerais e relacionados da fisiologia: de que o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos; e de que as funções dos sistemas orgânicos são coordenadas umas com as outras. ■

Seção A ■ Gametogênese, Determinação do Sexo e Diferenciação Sexual; Princípios Gerais da Endocrinologia da Reprodução

Os principais órgãos da reprodução são conhecidos como **gônadas**: os **testículos** nos homens e os **ovários** na mulher. Em ambos os sexos, as gônadas desempenham duas funções. A primeira é a **gametogênese**, que consiste na produção das células reprodutoras, ou **gametas**. Esses gametas são os **espermatozoides** (designados, de modo abreviado, como **esperma**) nos homens e os **óvulos** nas mulheres. Em sua segunda função, as gônadas secretam hormônios esteroides, frequentemente denominados **hormônios sexuais** ou **esteroides gonadais**. Os principais hormônios sexuais são os **androgênios** (incluindo a **testosterona** e a **di-hidrotestosterona [DHT]**), os **estrogênios** (principalmente o **estradiol**) e a **progesterona**. Ambos os sexos possuem esses hormônios, porém os androgênios predominam no sexo masculino, enquanto os estrogênios e a progesterona predominam no feminino.

17.1 Gametogênese

O processo da gametogênese está ilustrado na **Figura 17.1**. Em qualquer ponto do processo da gametogênese, os gametas em desenvolvimento são denominados **células germinativas**. O primeiro estágio na gametogênese consiste na proliferação das células germinativas primordiais (indiferenciadas) por mitose. Com exceção dos gametas, o DNA de cada célula humana nucleada está contido em 23 pares de cromossomos, perfazendo um total de 46. Os dois cromossomos correspondentes de cada par são descritos como homólogos entre si, cada um proveniente de um genitor. Na **mitose**, ocorre replicação dos 46 cromossomos da célula em divisão. Em seguida, a célula divide-se em duas novas células, denominadas células-filhas. Cada uma das duas células-filhas resultantes da divisão recebe um conjunto completo de 46 cromossomos idênticos aos da célula original. Por conseguinte, cada célula-filha recebe uma informação genética idêntica durante a mitose.

Dessa maneira, a mitose das células germinativas primordiais, cada uma contendo 46 cromossomos, proporciona um suprimento de células germinativas idênticas para os estágios seguintes. O momento oportuno de ocorrência da mitose nas células germinativas difere acentuadamente entre homens e mulheres. Nos homens, ocorre mitose nos testículos embrionários, produzindo a população de **espermatócitos primários** presentes ao nascimento; entretanto, a mitose começa de modo efetivo na puberdade e habitualmente prossegue durante toda a vida. Já na mulher, a mitose das células germinativas ocorre no ovário principalmente durante o desenvolvimento fetal, produzindo **ovócitos primários**.

O segundo estágio da gametogênese é a **meiose**, em que cada gameta resultante recebe apenas 23 cromossomos a partir de uma célula germinativa de 46 cromossomos, ou seja, um cromossomo de cada par homólogo. A meiose consiste em duas divisões celulares sucessivas (ver Figura 17.1). Os eventos que precedem a primeira divisão meiótica são idênticos aos que precedem a divisão *mitótica.* Durante o período de interfase, que precede uma divisão mitótica, ocorre replicação do DNA cromossômico. Assim, após a replicação do DNA, uma célula na interfase possui 46 cromossomos, porém cada cromossomo consiste em dois filamentos idênticos de DNA, denominados cromátides-irmãs e unidos entre si por um centrômero.

Quando a primeira divisão meiótica começa, os cromossomos homólogos, cada um consistindo em duas cromátides-irmãs idênticas, reúnem-se e alinham-se em posição adjacente um ao outro. Essa distribuição resulta na formação de 23 pares de cromossomos homólogos, denominados **bivalentes**. As cromátides-irmãs de cada cromossomo se condensam, formando estruturas espessas, semelhantes a bastonetes. Em seguida, dentro de cada par homólogo, os segmentos correspondentes dos cromossomos homólogos alinham-se estreitamente. Isso permite que duas cromátides não irmãs sofram uma troca de locais de ruptura, em um processo denominado ***crossing-over*** (**cruzamento cromossômico**) (ver Figura 17.1), o qual resulta na

recombinação de genes em cromossomos homólogos. Em consequência, as duas cromátides-irmãs não são mais idênticas. A recombinação constitui uma das características mais significativas na reprodução sexual, que cria a diversidade genética.

Illustration

Figura 17.1 Visão geral do processo da gametogênese nos testículos (**A**) e no ovário (**B**). Apenas quatro cromossomos (dois conjuntos) são mostrados, para maior clareza, em vez do número normal de 46 cromossomos nos humanos. Os cromossomos de um dos genitores estão representados em roxo, enquanto os do outro genitor estão em verde. O tamanho das células pode variar acentuadamente no desenvolvimento dos óvulos.

Após o *crossing-over*, os cromossomos homólogos alinham-se no centro da célula. A orientação de cada par no equador é aleatória, o que significa que, algumas vezes, a parte materna aponta para determinado polo da célula enquanto, em outras, a parte paterna o faz. Em seguida, a célula se divide (primeira divisão meiótica), e as cromátides maternas de qualquer par determinado migram para uma das duas células resultantes da divisão, enquanto as cromátides paternas se dirigem para a outra célula. Os resultados da primeira divisão meiótica são os **espermatócitos secundários** no sexo masculino e o **ovócito secundário** no sexo feminino. Na Figura 17.1, observe que, nas mulheres, uma das duas células que se originam da primeira divisão meiótica é o **primeiro corpúsculo polar**, o qual não tem nenhuma função e acaba sofrendo degradação. Em virtude da orientação aleatória dos pares homólogos no equador, é extremamente improvável que todas as 23 cromátides maternas terminem em uma célula e todas as 23 cromátides paternas, na outra. Essa primeira divisão meiótica pode resultar em mais de 8 milhões (2^{23}) de combinações diferentes dos cromossomos maternos e paternos.

A segunda divisão da meiose ocorre sem nenhuma replicação adicional do DNA. As cromátides-irmãs – ambas originalmente maternas ou paternas – de cada cromossomo separam-se e movem-se na direção das novas células-filhas. Por conseguinte, as células-filhas resultantes da segunda divisão meiótica contêm 23 cromossomos com uma cromátide. Embora o conceito seja o mesmo, o momento de ocorrência da segunda divisão meiótica é diferente entre homens e mulheres. Nos homens, esse processo ocorre de modo contínuo após a puberdade com a produção de **espermátides** e, por fim, espermatozoides maduros, detalhadamente descritos na seção seguinte. Nas mulheres, a segunda divisão meiótica só ocorre após a fertilização de um ovócito secundário por um espermatozoide. Esse processo resulta na produção do **zigoto**, que contém 46 cromossomos – 23 do ovócito (maternos) e 23 do espermatozoide (paternos) –, e do **segundo corpúsculo polar**, que, à semelhança do primeiro corpúsculo polar, não tem nenhuma função e sofre degradação.

Para resumir, a gametogênese produz células-filhas que possuem apenas 23 cromossomos, e dois eventos durante a primeira divisão meiótica contribuem para a enorme variabilidade genética das células-filhas: (1) o *crossing-over* (cruzamento cromossômico) e (2) a distribuição aleatória dos pares de cromátides maternos e paternos entre as duas células-filhas.

17.2 Determinação do sexo

A composição genética completa de um indivíduo é conhecida como **genótipo**. A herança genética estabelece o sexo do indivíduo, ou **determinação sexual**, no momento da fertilização. O sexo é determinado pela herança genética de dois cromossomos, denominados **cromossomos sexuais**. O maior dos cromossomos sexuais é denominado **cromossomo X** e o menor, **cromossomo Y**. Homens possuem um cromossomo X e um Y, enquanto mulheres têm dois cromossomos X. Por conseguinte, a diferença fundamental no genótipo de homens e mulheres surge dessa diferença de um cromossomo. Como veremos na seção seguinte, a presença do cromossomo Y leva ao desenvolvimento das gônadas masculinas – testículos –, enquanto a ausência desse cromossomo leva ao desenvolvimento das gônadas femininas – ovários.

O óvulo pode contribuir apenas com um cromossomo X, enquanto metade dos espermatozoides produzidos durante a meiose possui um cromossomo X e a outra metade, Y. Quando ocorre união do espermatozoide com o óvulo, 50% devem ser XX e 50%, XY. Entretanto, é interessante assinalar que as razões entre os sexos ao nascimento não são exatamente 1:1; em vez disso, há tendência a uma ligeira preponderância de recém-nascidos do sexo masculino, possivelmente em virtude de diferenças funcionais nos espermatozoides que transportam o cromossomo X *versus* os que transportam o Y.

Quando dois cromossomos X estão presentes, apenas um é funcional. O cromossomo X não funcional sofre condensação para formar massa nuclear denominada **cromatina sexual**, ou **corpúsculo de Barr**, a qual pode ser observada ao microscópio óptico. Raspados da mucosa da bochecha ou leucócitos constituem fontes convenientes de células para exame. O único cromossomo X nas células masculinas raramente se condensa para formar a cromatina sexual.

Uma técnica mais exata para determinar a composição dos cromossomos sexuais utiliza a visualização de todos os cromossomos – o **cariótipo** – em uma cultura de células. Essa técnica pode ser empregada para identificar um grupo de anormalidades sexuais genéticas que se caracterizam por combinações cromossômicas incomuns: XXX, XXY e XO (o O denotando ausência de um segundo cromossomo sexual). O resultado final dessas combinações consiste habitualmente na ausência de desenvolvimento sexual anatômico e funcional normal. O cariótipo também é utilizado para avaliar muitas outras anormalidades cromossômicas, como a trissomia do 21, característica da síndrome de Down e descrita posteriormente neste capítulo.

17.3 Diferenciação sexual

Os múltiplos processos envolvidos no desenvolvimento do sistema reprodutor no feto são coletivamente denominados **diferenciação sexual**. Não é surpreendente que os indivíduos portadores de combinações cromossômicas atípicas possam manifestar uma diferenciação sexual atípica. Entretanto, existem indivíduos com combinações cromossômicas que não correspondem à sua aparência e função sexuais (**fenótipo**). Nesses indivíduos, a diferenciação sexual foi atípica, e o fenótipo do sexo pode não corresponder à presença dos cromossomos XX ou XY. Os genes determinam diretamente apenas se o indivíduo terá testículos ou ovários. O restante da diferenciação sexual depende da presença ou da ausência de substâncias produzidas pelas gônadas geneticamente determinadas, em particular, os testículos.

Diferenciação das gônadas

As gônadas masculinas e femininas originam-se embriologicamente do mesmo local – uma área denominada crista urogenital (ou gonadal). Até a sexta semana de vida uterina, as gônadas primordiais são indiferenciadas (ver Figura 17.2). No indivíduo geneticamente masculino, os testículos começam a se desenvolver durante a sétima semana. Um gene no cromossomo Y (o **gene *SRY***, *r*egião de determinação *s*exual do cromossomo *Y*; do inglês, *s*ex-determining *r*egion of *Y* chromossome) é expresso nessa ocasião nas células da crista urogenital e desencadeia esse desenvolvimento. Na ausência de um cromossomo Y e, consequentemente, na ausência do gene *SRY,* não ocorre desenvolvimento dos testículos. Em seu lugar, os ovários começam a se desenvolver na mesma área. O gene *SRY* codifica a proteína SRY, que desencadeia uma sequência de ativações dos genes, levando finalmente à formação dos testículos a partir das várias células embrionárias na crista urogenital.

Diferenciação das genitálias interna e externa

O sistema de ductos internos e a genitália externa do feto são capazes de se desenvolver em qualquer fenótipo sexual (**Figura 17.2** e **Figura 17.3**). Antes do funcionamento das gônadas fetais, o sistema reprodutor indiferenciado é constituído por um duplo sistema de ductos genitais – os **ductos de Wolff** e os **ductos de Müller** – e por uma abertura comum para o exterior dos ductos genitais e do sistema urinário. Em geral, a maior parte do sistema reprodutor desenvolve-se apenas a partir de um desses sistemas de ductos. Nos homens, os ductos de Wolff persistem, enquanto ocorre regressão dos de Müller; nas mulheres, observa-se o processo inverso. A genitália externa, em ambos os sexos, e a parte externa da vagina não se desenvolvem a partir desses sistemas ductais, mas sim a partir de outras estruturas na superfície do corpo.

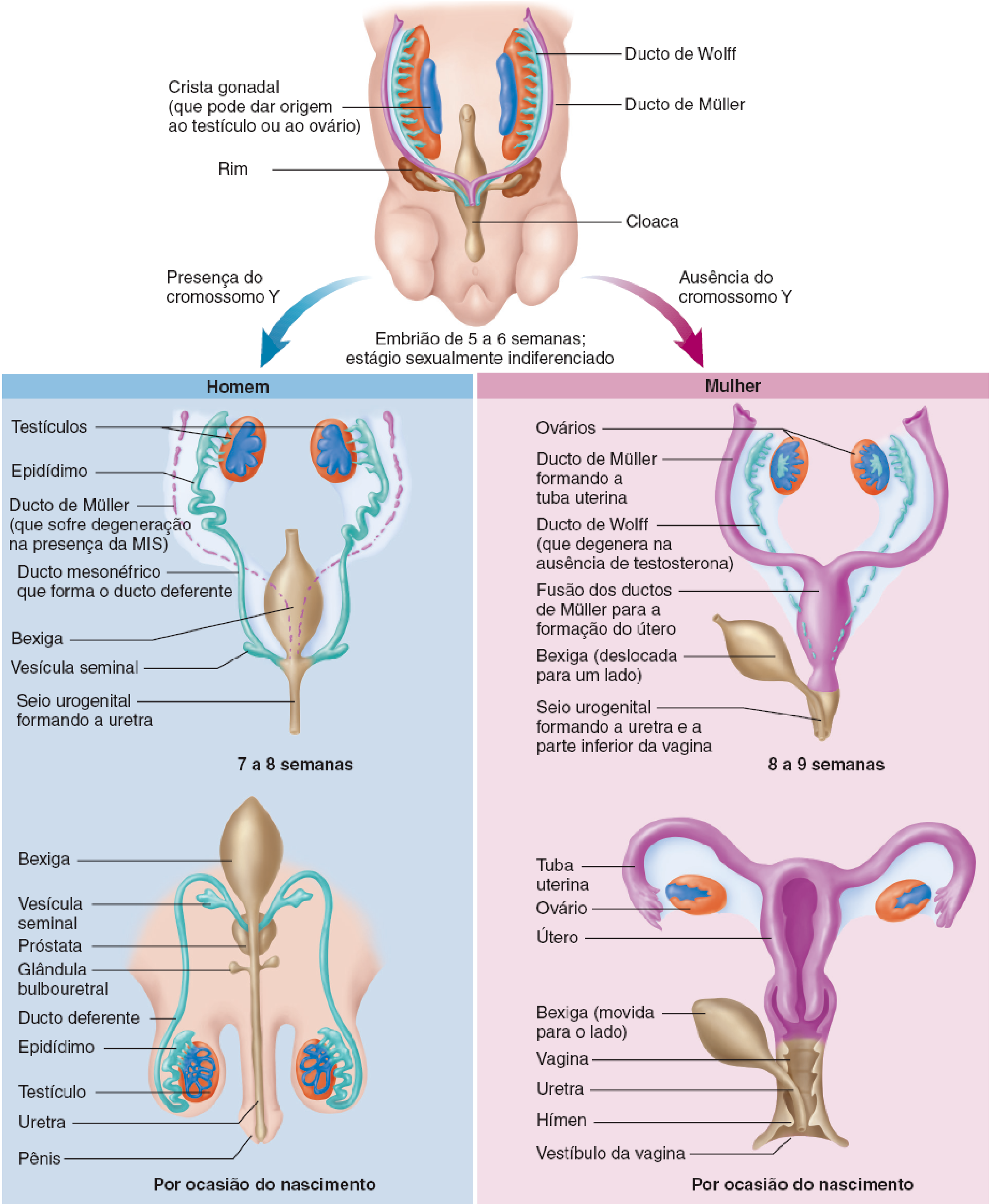


Figura 17.2 Diferenciação sexual embrionária nos sistemas reprodutores internos masculino e feminino. Os testículos desenvolvem-se na presença do cromossomo Y (graças à expressão da proteína SRY), enquanto os ovários desenvolvem-se na ausência do cromossomo Y (pela ausência da proteína SRY). Nos homens, os testículos secretam a testosterona – que estimula a maturação do ducto de Wolff nos ductos deferentes e estruturas associadas – e a substância inibidora mülleriana (MIS) – que induz a degeneração dos ductos de Müller e estruturas associadas. A MIS também é conhecida como *hormônio antimülleriano (AMH)*. Por ocasião do nascimento, os testículos já desceram no escroto. Nas mulheres, a ausência de testosterona possibilita a degeneração dos ductos de Wolff, e a ausência da MIS possibilita o desenvolvimento dos ductos de Müller nas tubas uterinas (trompas de Falópio) e no útero.

Qual dos dois sistemas de ductos e tipos de genitália externa irão se desenvolver é algo que depende da presença ou da ausência de testículos fetais. Os testículos fetais secretam testosterona e um hormônio proteico denominado **substância inibidora mülleriana (MIS)**, também conhecida como *hormônio antimülleriano (AMH)* (ver Figura 17.2). A proteína SRY induz a expressão do gene para a MIS; em seguida, a MIS provoca a degeneração do sistema de ductos de Müller. Simultaneamente, a

testosterona induz a diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimo, ducto deferente, ducto ejaculatório e vesículas seminais. Externamente e um pouco mais tarde, sob a influência principal da di-hidrotestosterona (DHT) produzida a partir da testosterona no tecido-alvo, forma-se o pênis, e o tecido próximo a ele se funde para formar o escroto (Figura 17.3). Por fim, os testículos descerão no escroto, estimulados pela testosterona. A não descida dos testículos é denominada ***criptorquidia*** e é comum em lactentes com secreção diminuída de androgênios. Como a produção de espermatozoides necessita de uma temperatura cerca de 2°C abaixo da temperatura corporal central normal, a produção de espermatozoides habitualmente está diminuída na criptorquidia. Os tratamentos consistem em terapia hormonal e técnicas cirúrgicas para mover os testículos para dentro do escroto.

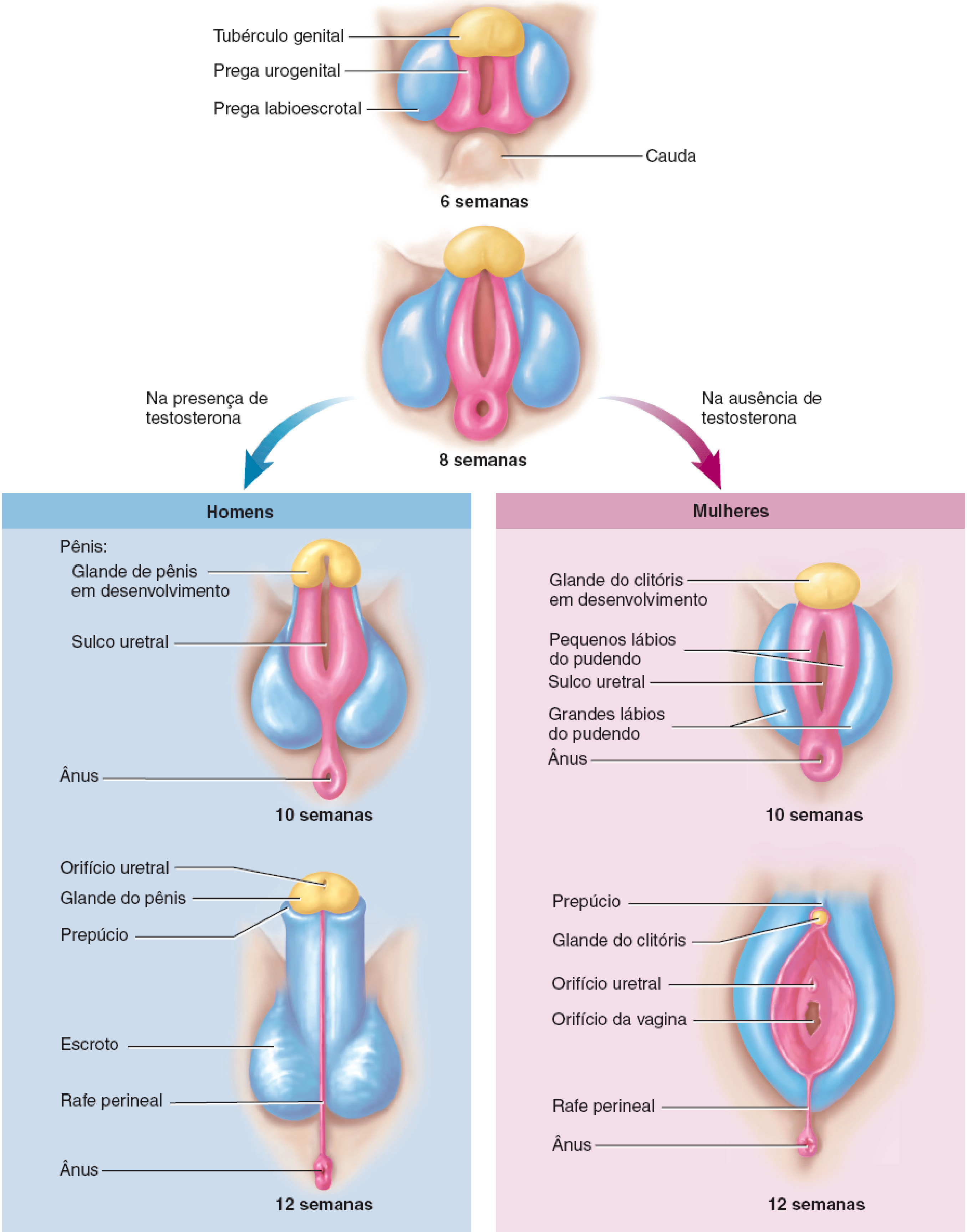


Figura 17.3 Desenvolvimento da genitália externa em homens e mulheres. O principal sinal para a diferenciação sexual da genitália externa é a presença de testosterona nos homens (sintetizada pelos testículos, mostrados na Figura 17.2) e sua conversão local em di-hidrotestosterona (DHT) no tecido-alvo. Com cerca de 6 semanas de desenvolvimento, as três estruturas primordiais do embrião, as quais irão se transformar na genitália externa masculina ou feminina, são o tubérculo genital, a prega urogenital e a prega labioescrotal. A diferenciação sexual torna-se evidente com 10 semanas de vida fetal e é inconfundível com 12 semanas de vida fetal. O fenótipo feminino desenvolve-se na ausência de testosterona e de DHT. As cores identificam as estruturas homólogas no sexo masculino e no feminino.

Por outro lado, o feto feminino, que não possui testículos (em virtude da ausência do gene *SRY*), não secreta testosterona nem MIS. Na ausência de MIS, o sistema mülleriano não sofre degeneração, desenvolvendo-se em tubas uterinas e útero (ver Figura 17.2). Na ausência de testosterona, os ductos de Wolff degeneram, e ocorre desenvolvimento da vagina e da genitália externa feminina a partir das estruturas na superfície do corpo (ver Figura 17.3). Os ovários, embora já estejam presentes no feto feminino, não influenciam esses processos de desenvolvimento. Em outras palavras, o desenvolvimento fetal feminino ocorrerá automaticamente, exceto se o processo for impedido pela presença de fatores liberados por testículos funcionais. A **Figura 17.4** fornece um resumo dos eventos que ocorrem na determinação e na diferenciação sexuais em homens e mulheres.

Existem várias condições nas quais não ocorre diferenciação sexual normal. Por exemplo, na ***síndrome de insensibilidade aos androgênios*** (também denominada ***feminização testicular***), o genótipo é XY, e existem testículos, porém o fenótipo (genitália externa e vagina) é feminino. Essa síndrome é causada por uma mutação no gene do receptor de androgênios, a qual o torna incapaz de se ligar normalmente à testosterona. Sob a influência da proteína SRY, os testículos fetais diferenciam-se de modo habitual e secretam tanto MIS quanto testosterona. A MIS provoca regressão dos ductos de Müller, porém a incapacidade dos ductos de Wolff em responder à testosterona também causa a sua regressão, de modo que não há desenvolvimento de nenhum ducto. Os tecidos que se desenvolvem na genitália externa também não respondem aos androgênios, de modo que ocorre desenvolvimento de genitália externa feminina e vagina. Os testículos não descem e, em geral, são retirados quando se estabelece o diagnóstico. A síndrome habitualmente só é detectada quando não ocorrem ciclos menstruais na puberdade.

Enquanto a síndrome de insensibilidade aos androgênios é causada pela ausência de resposta do feto em desenvolvimento aos androgênios fetais, a ***hiperplasia suprarrenal congênita*** é causada pela produção excessiva de androgênios no feto. Em vez de os androgênios terem sua origem nos testículos fetais, essa condição é causada pela produção suprarrenal excessiva de androgênios, graças a um defeito parcial na capacidade da glândula suprarrenal fetal de sintetizar cortisol. Isso quase sempre se deve a uma mutação no gene de uma enzima que atua na via de síntese do cortisol (**Figura 17.5**), levando a uma redução parcial de sua atividade. A consequente diminuição do cortisol no sangue fetal leva a um aumento na secreção de ACTH pela hipófise fetal, em virtude de uma perda da retroalimentação negativa dos glicocorticoides. O aumento do ACTH plasmático fetal estimula o córtex suprarrenal do feto a produzir mais cortisol, de modo a superar a disfunção enzimática parcial. Entretanto, lembre-se de que o córtex suprarrenal pode sintetizar androgênios a partir do mesmo precursor do cortisol (ver Figura 11.5). A estimulação do ACTH resulta em aumento na produção de androgênios, visto que os precursores não podem ser convertidos de modo eficiente em cortisol. Esse aumento na produção fetal de androgênios resulta em ***virilização*** de um feto XX (genitália externa masculinizada). Se isso não for tratado no feto, o lactente XX pode nascer com ***genitália ambígua*** – ou seja, não é evidente se o fenótipo do recém-nascido é masculino ou feminino. Esses lactentes necessitam de tratamento com reposição de cortisol.

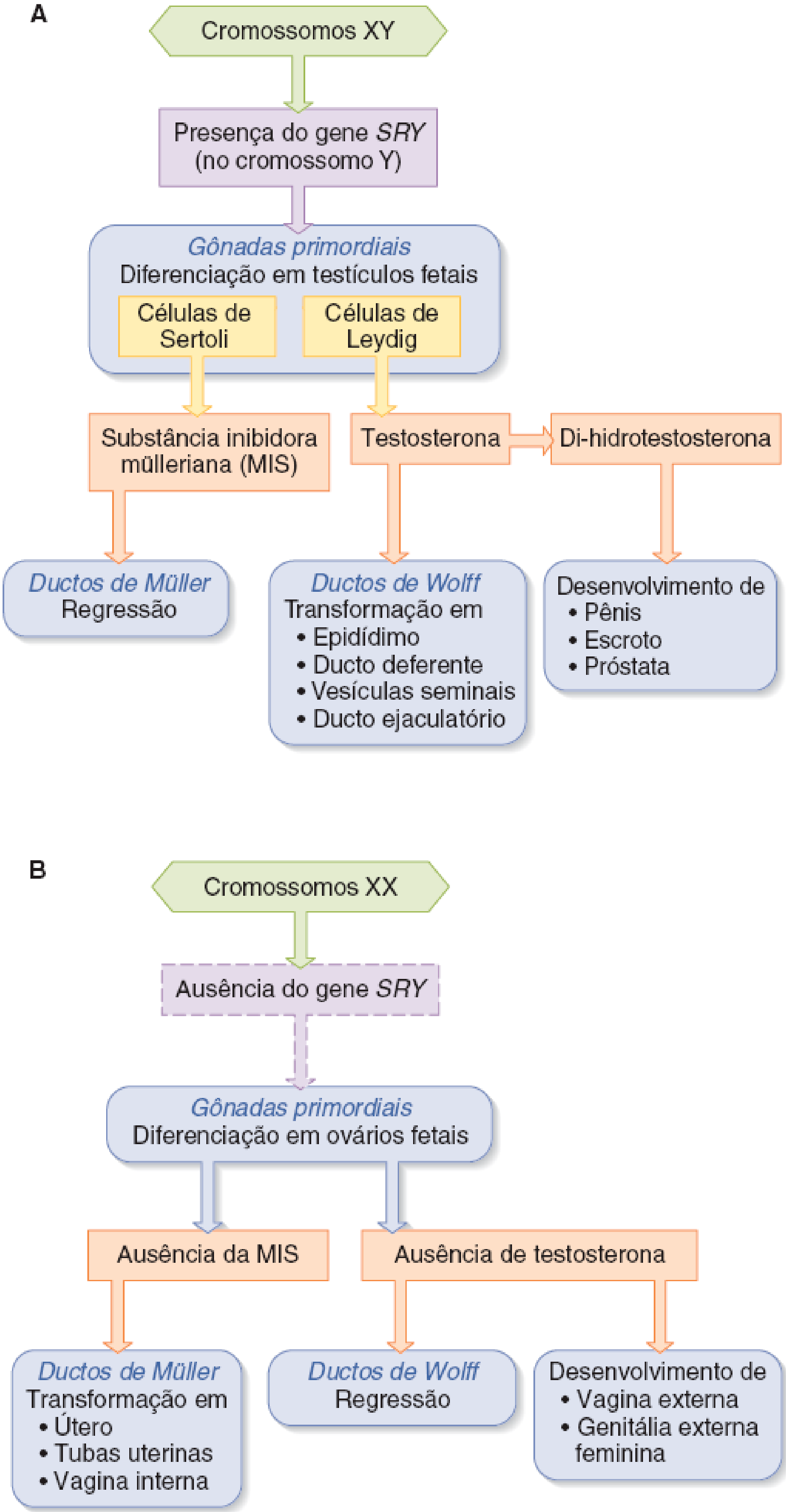


Figura 17.4 Resumo da diferenciação sexual. **A.** Homem. **B.** Mulher. O gene *SRY* codifica a proteína SRY. A conversão da testosterona em di-hidrotestosterona ocorre principalmente no tecido-alvo. As células de Sertoli e as de Leydig dos testículos serão descritas na Seção B.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Considerando a parte **A**, os inibidores da 5α-redutase, que bloqueiam a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) no tecido-alvo, são utilizados no tratamento de alguns homens com edema benigno de próstata. (As células da próstata contêm 5α-redutase e constituem um tecido-alvo da produção local de

DHT.) A finasterida e a dutasterida são exemplos desses fármacos. Por que as mulheres grávidas são instruídas a não fazer uso desses fármacos ou até mesmo manipulá-los? (*Dica:* alguns fármacos podem atravessar a placenta e entrar no sistema circulatório do feto.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

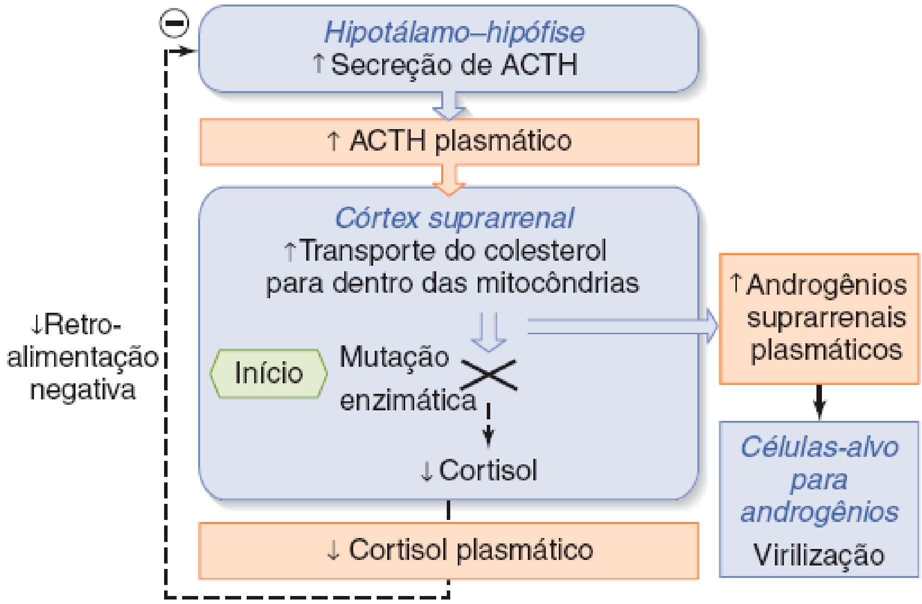


Figura 17.5 Mecanismo de virilização em fetos do sexo feminino com hiperplasia suprarrenal congênita. Um defeito enzimático (habitualmente parcial) na via de esteroidogênese leva a uma produção diminuída de cortisol e a um desvio dos precursores para a via dos androgênios suprarrenais. Graças à diminuição da retroalimentação negativa do cortisol, a liberação de ACTH pela hipófise fetal aumenta. Embora o cortisol possa ser finalmente normalizado, isso ocorre à custa da hipertrofia suprarrenal estimulada pelo ACTH e da produção excessiva de androgênios suprarrenais pelo feto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Explique como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia, descrito no Capítulo 1, segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. De que maneira esta figura também pode ser considerada uma exceção a esse princípio?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Diferenciação sexual do encéfalo

No que concerne ao comportamento sexual, podem surgir diferenças no encéfalo durante o desenvolvimento fetal e neonatal. Por exemplo, macacos que são fêmeas genéticas, quando tratados com testosterona no final da vida fetal, manifestam evidências de comportamento sexual masculino quando adultos, como montar nas fêmeas. Nesse aspecto, foi relatada uma diferença potencialmente importante na anatomia do encéfalo humano; o tamanho de determinado núcleo (grupamento neuronal) no hipotálamo é significativamente maior nos homens. Há também um aumento na secreção de esteroides gonadais no primeiro ano da vida pós-natal, o que contribui para a diferenciação sexual do encéfalo. As diferenças ligadas ao sexo na aparência ou no formato dentro de uma espécie são denominadas dimorfismos sexuais.

17.4 Princípios gerais de endocrinologia da reprodução

Este é o momento apropriado para rever a síntese dos hormônios esteroides gonadais introduzidos no Capítulo 11 (**Figura 17.6**). Essas vias esteroidogênicas fornecem excelentes exemplos de como o entendimento do controle fisiológico é auxiliado por um conhecimento dos princípios fundamentais de química. Cada etapa nessa via de síntese é catalisada por enzimas codificadas por genes específicos. A ocorrência de mutações nessas enzimas pode levar a síntese e secreção atípicas de esteroides gonadais e ter consequências profundas sobre o desenvolvimento e a função sexuais. À semelhança das glândulas suprarrenais, a síntese de esteroides começa com o colesterol (ver Figuras 11.5 e 11.7).

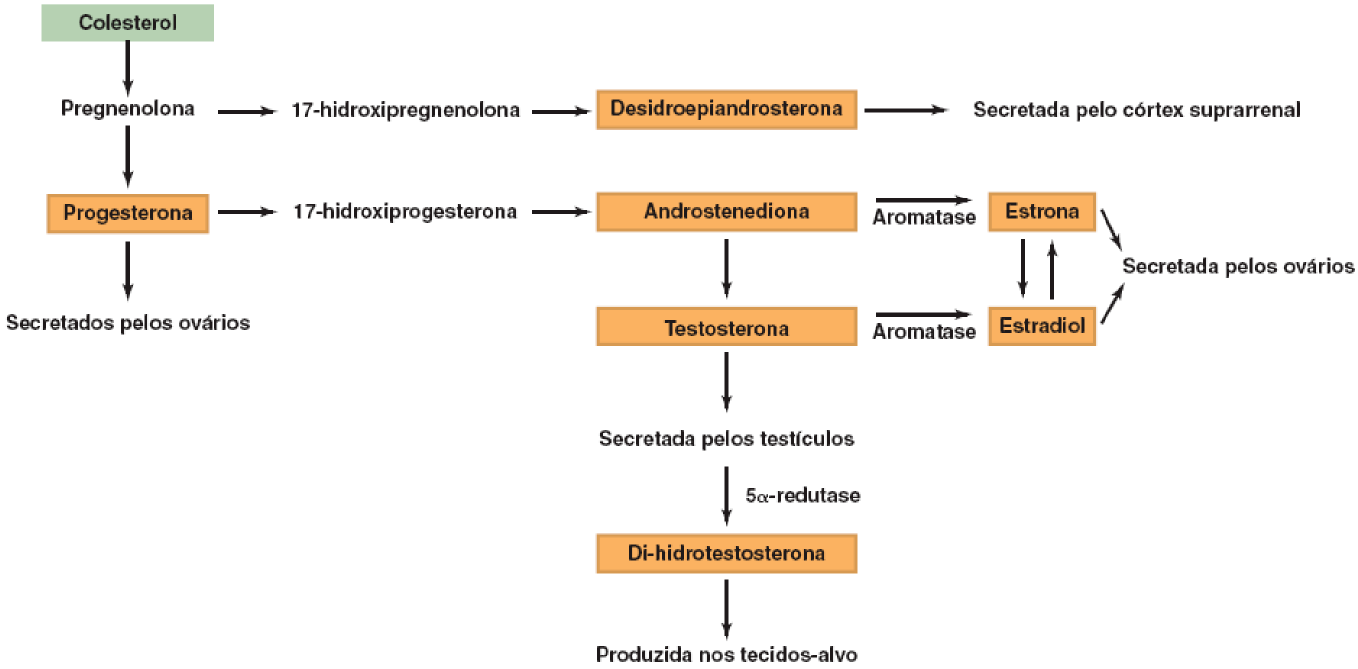


Figura 17.6 Síntese dos androgênios nos testículos e nas glândulas suprarrenais, e de progesterona e estrogênios nos ovários. Como ocorre no córtex suprarrenal (ver Figura 11.5), o colesterol é o precursor da síntese dos hormônios esteroides. A progesterona e os estrogênios (estrona e estradiol) são os principais produtos de secreção dos ovários, dependendo do momento no ciclo menstrual (ver a Figura 17.22). O córtex suprarrenal produz androgênios fracos nos homens e nas mulheres. O principal esteroide gonadal produzido pelos testículos é a testosterona, que pode ser ativada em di-hidrotestosterona (DHT) mais potente no tecido-alvo. *Nota:* os homens também podem produzir uma certa quantidade de estrogênio a partir da testosterona por meio de sua conversão periférica, em virtude da ação da aromatase em alguns tecidos alvo (em particular os adipócitos). Para a estrutura química básica de alguns desses hormônios esteroides, ver Figura 11.4.

Androgênios

A testosterona pertence a um grupo de hormônios esteroides que exercem ações masculinizantes semelhantes e que são coletivamente denominados androgênios. Nos homens, a maior parte da testosterona circulante é sintetizada nos testículos. Outros androgênios circulantes são produzidos pelo córtex suprarrenal, mas são muito menos potentes do que a testosterona e não são capazes de manter a função reprodutora masculina se a secreção de testosterona for inadequada. Além disso, esses androgênios suprarrenais também são secretados pelas mulheres. Alguns androgênios suprarrenais, como a desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, são comercializados como suplementos dietéticos e considerados medicamentos milagrosos, embora se disponha de dados limitados demonstrando sua efetividade. Por fim, parte da testosterona é convertida no androgênio mais potente, a di-hidrotestosterona, no tecido-alvo pela ação da enzima **5α-redutase.**

Estrogênios e progesterona

Os estrogênios formam uma classe de hormônios esteroides secretados em grandes quantidades pelos ovários e pela placenta. Existem três estrogênios principais nos seres humanos. Conforme assinalado anteriormente, o estradiol é o estrogênio predominante no plasma. É produzido pelo ovário e pela placenta e, com frequência, é usado como sinônimo do termo genérico estrogênio. A **estrona** também é produzida pelo ovário e pela placenta. O **estriol** é encontrado principalmente em mulheres grávidas, nas quais é produzido pela placenta. Em todos os casos, os estrogênios são sintetizados a partir de androgênios pela enzima **aromatase** (ver Figura 17.6). Como as concentrações plasmáticas dos diferentes estrogênios variam amplamente, dependendo das circunstâncias, e tendo em vista que essas substâncias exercem ações semelhantes na mulher, elas serão designadas como *estrogênios* em todo o capítulo.

Conforme assinalado anteriormente, os estrogênios não são exclusivos das mulheres, tampouco os androgênios dos homens. Nos homens, o estrogênio presente no sangue provém da liberação de pequenas quantidades pelos testículos e da conversão de androgênios em estrogênio pela enzima aromatase presente em alguns tecidos não gonadais (notavelmente o tecido adiposo). Por outro lado, nas mulheres, pequenas quantidades de androgênios são secretadas pelos ovários e quantidades maiores pelo córtex suprarrenal. Em seguida, alguns desses androgênios são convertidos em estrogênios nos tecidos não gonadais, exatamente como ocorre nos homens, e são liberados no sangue.

Nas mulheres, a progesterona é um importante produto secretor dos ovários em momentos específicos do ciclo menstrual, bem como da placenta durante a gravidez (ver Figura 17.6). A progesterona também é um intermediário na via de síntese dos esteroides suprarrenais, estrogênios e androgênios.

Efeitos dos esteroides gonadais

Conforme descrito nos Capítulos 5 e 11, todos os hormônios esteroides atuam segundo um mesmo modo geral. Ligam-se a receptores intracelulares, e, em seguida, o complexo hormônio–receptor liga-se ao DNA no núcleo, de modo a alterar a taxa de formação de mRNA particulares. O resultado consiste em uma alteração nas taxas de síntese das proteínas codificadas pelos genes que estão sendo transcritos. A consequente alteração nas concentrações dessas proteínas nas células-alvo é responsável pelas respostas aos hormônios.

Conforme descrito anteriormente, o desenvolvimento dos sistemas de ductos por meio dos quais os espermatozoides ou os óvulos são transportados e das glândulas que revestem os ductos ou desembocam neles (**órgãos reprodutores acessórios**) é controlado pela presença ou ausência de hormônios gonadais. As mamas também são consideradas órgãos reprodutores acessórios; seu desenvolvimento encontra-se sob a influência dos hormônios ovarianos. O desenvolvimento das **características sexuais secundárias**, que compreendem as numerosas diferenças externas entre homens e mulheres, também está sob a influência dos esteroides gonadais. Os exemplos incluem distribuição dos pelos, forma do corpo e altura média do adulto. As características sexuais secundárias não estão diretamente envolvidas na reprodução.

Controle hipotalâmico-hipofisário-gonadal

A função reprodutora é controlada, em grande parte, por uma cadeia de hormônios (**Figura 17.7**). O primeiro da cadeia é o **hormônio de liberação de gonadotropinas (GnRH)**. Como descrito no Capítulo 11, o GnRH é um dos hormônios hipofisiotrópicos envolvidos no controle da função da adeno-hipófise. É secretado pelas células neuroendócrinas do hipotálamo e alcança a adeno-hipófise por meio dos vasos sanguíneos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Na adeno-hipófise, o GnRH estimula a liberação das **gonadotropinas** hipofisárias **– o hormônio foliculoestimulante (FSH)** e o **hormônio luteinizante (LH)**, os quais, por sua vez, estimulam a função gonadal. Por conseguinte, o encéfalo constitui o principal regulador da reprodução.

Os corpos celulares dos neurônios de GnRH recebem impulsos provenientes de todo o encéfalo, bem como de hormônios que circulam no sangue. Por isso certos estressores, bem como emoções e o traumatismo do sistema nervoso central, podem inibir a função reprodutora. Recentemente, foi descoberto que os neurônios em áreas distintas do hipotálamo fazem sinapse em neurônios de GnRH e liberam um peptídio, denominado **kisspeptina**, estreitamente envolvido na ativação dos neurônios de GnRH. A secreção de GnRH é desencadeada por potenciais de ação nas células neuroendócrinas do hipotálamo produtoras de GnRH. Esses potenciais de ação ocorrem periodicamente em breves surtos, com pouca secreção entre eles. O padrão pulsátil de secreção do GnRH é importante, visto que as células da adeno-hipófise que secretam as gonadotropinas perdem a sensibilidade ao GnRH se a concentração desse hormônio permanecer constantemente elevada. Esse fenômeno é explorado na administração de análogos sintéticos do GnRH a homens com câncer de próstata sensível aos androgênios e a mulheres com câncer de mama sensível a estrogênios. Embora se possa deduzir que a administração de um análogo do GnRH estimularia o FSH e o LH, a estimulação não pulsátil constante e excessiva na verdade diminui tanto o FSH quanto o LH e resulta em redução da secreção de esteroides gonadais.

O LH e o FSH foram assim designados em virtude de seus efeitos observados nas mulheres, porém suas estruturas moleculares são as mesmas em ambos os sexos. Os dois hormônios atuam sobre as gônadas, resultando em: (1) maturação dos espermatozoides ou dos óvulos e (2) estimulação da secreção dos hormônios sexuais. Por sua vez, os hormônios sexuais exercem numerosos efeitos em todas as partes do sistema reprodutor, incluindo localmente nas gônadas a partir das quais derivam, bem como em outras partes do corpo. Além disso, os esteroides gonadais exercem efeitos de retroalimentação sobre a secreção de GnRH, FSH e LH. Atualmente, acredita-se que os esteroides gonadais exerçam efeitos de retroalimentação negativa sobre o GnRH, tanto diretamente quanto por meio da inibição dos corpos celulares de neurônios de kisspeptina no hipotálamo, que tem impulsos para os neurônios de GnRH. Os hormônios proteicos gonadais, como a **inibina**, também exercem efeitos de retroalimentação sobre a adeno-hipófise. Cada elo nessa cadeia hormonal é essencial. Uma diminuição na função do hipotálamo ou da adeno-hipófise pode resultar na ausência de secreção de esteroides gonadais e de gametogênese, exatamente como se as próprias gônadas estivessem doentes.

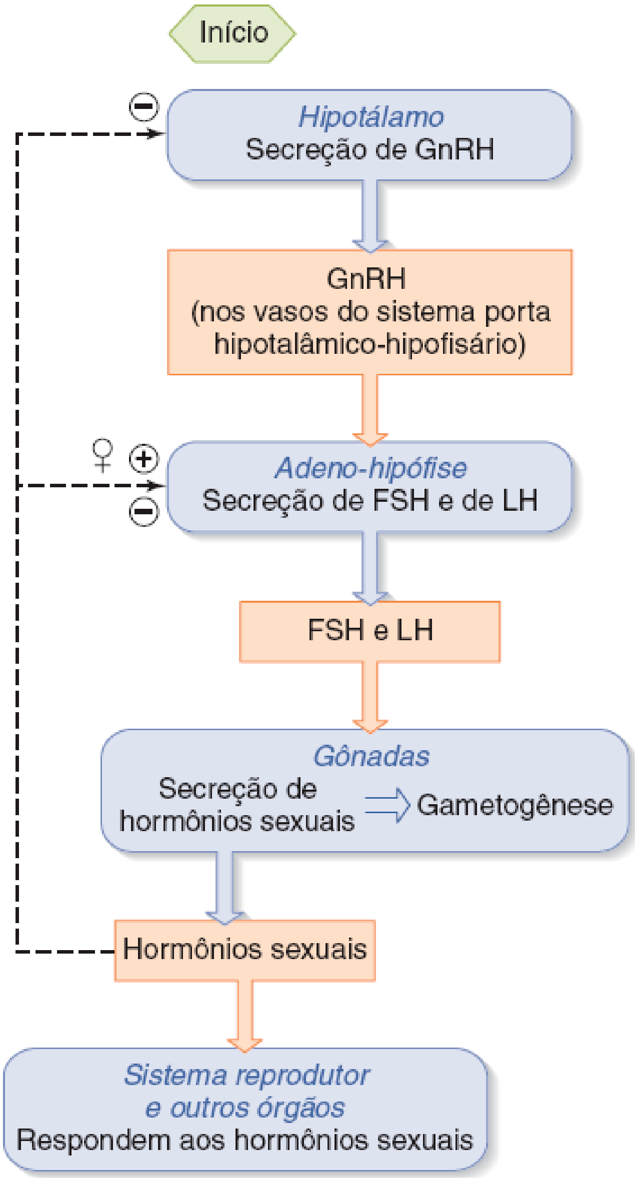


Figura 17.7 Padrão de controle da reprodução tanto em homens quanto em mulheres. O GnRH, à semelhança de todos os hormônios hipotalâmico-hipofisiotrópicos, alcança a adeno-hipófise por meio dos vasos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário. A seta dentro do boxe relacionado com as "gônadas" indica o fato de que os hormônios sexuais atuam localmente como agentes parácrinos, influenciando os gametas. ⊖ indica inibição por retroalimentação negativa. ⊕ indica estimulação do FSH e LH pelo estrogênio na metade do ciclo menstrual em mulheres (retroalimentação positiva).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Quais seriam os efeitos a curto e longo prazos da retirada de uma das duas gônadas em um adulto?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Quadro 17.1	Estágios no controle da função reprodutora.
Da vida fetal até a lactância: ocorre secreção de GnRH, das gonadotropinas e dos hormônios sexuais gonadais em níveis relativamente altos	
Da lactância até a puberdade: os níveis de GnRH, das gonadotropinas e dos hormônios sexuais gonadais estão muito baixos, e a função reprodutora está quiescente	
Da puberdade até a vida adulta: o GnRH, as gonadotropinas e os hormônios sexuais gonadais aumentam acentuadamente, exibindo grandes variações cíclicas nas mulheres durante o ciclo menstrual. Isso prenuncia o período de reprodução ativa	
Envelhecimento: a função reprodutora diminui em grande parte porque as gônadas se tornam menos responsivas às gonadotropinas. A capacidade de reprodução cessa por completo nas mulheres	

Em consequência de alterações na quantidade e no padrão das secreções hormonais, a função reprodutora modifica-se acentuadamente durante o tempo de vida do indivíduo e pode ser dividida nos estágios que estão resumidos no **Quadro 17.1**.

SEÇÃO A | RESUMO

Gametogênese

I. O primeiro estágio da gametogênese é a mitose das células germinativas primordiais.
II. Esse estágio é seguido de meiose, que consiste em uma sequência de duas divisões celulares, resultando em 23 cromossomos para cada gameta.
III. O cruzamento cromossômico (*crossing-over*) e a distribuição aleatória das cromátides maternas e paternas para as células-filhas durante a meiose produzem variabilidade genética nos gametas.

Determinação do sexo

I. O sexo é determinado pelos dois cromossomos sexuais; homens são XY, enquanto mulheres são XX.

Diferenciação sexual

I. Um gene no cromossomo Y é responsável pelo desenvolvimento dos testículos. Na ausência de um cromossomo Y, não há desenvolvimento dos testículos, resultando no desenvolvimento dos ovários.
II. Gônadas masculinas funcionais secretam testosterona e MIS, com consequente desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e genitália externa masculina. Na ausência dos testículos, ocorre desenvolvimento do sistema feminino.
III. Existe uma região do encéfalo sexualmente dimórfica nos seres humanos e em certos animais de laboratório, que pode estar ligada ao comportamento sexual masculino ou feminino.

Princípios gerais de endocrinologia da reprodução

I. As gônadas desempenham uma função dupla – a gametogênese e a secreção de hormônios sexuais.
II. As gônadas masculinas são os testículos, que produzem espermatozoides e secretam hormônio esteroide, testosterona.
III. As gônadas femininas são os ovários, que produzem óvulos e secretam hormônios esteroides, estrogênio e progesterona.
IV. A função gonadal é controlada pelas gonadotropinas (FSH e LH) da hipófise, cuja liberação é controlada pelo hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) do hipotálamo.

SEÇÃO A | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva os estágios da gametogênese e como a meiose resulta em variabilidade genética.
2. Cite a diferença genética entre homens e mulheres, bem como um método para a identificação do sexo genético.
3. Descreva a sequência de eventos, o momento de sua ocorrência e o controle do desenvolvimento das gônadas e das genitálias interna e externa.
4. Explique como a administração de glicocorticoides a uma mulher grávida trataria a hiperplasia suprarrenal congênita no feto.

SEÇÃO A | TERMOS-CHAVE

Androgênios
Di-hidrotestosterona (DHT)
Esperma
Espermatozoides
Esteroides gonadais
Estradiol
Estrogênios
Gametas
Gametogênese
Gônadas
Hormônio sexuais
Ovários
Óvulos
Progesterona
Testículos
Testosterona

17.1 Gametogênese

Bivalentes
Células germinativas
Crossing-over (cruzamento cromossômico)
Espermátides

Espermatócitos primários
Espermatócitos secundários
Meiose
Mitose
Ovócito secundário
Ovócitos primários
Primeiro corpúsculo polar
Segundo corpúsculo polar
Zigoto

17.2 Determinação do sexo

Cariótipo
Corpúsculos de Barr
Cromatina sexual
Cromossomo X
Cromossomo Y
Cromossomos sexuais
Determinação sexual
Genótipo

17.3 Diferenciação sexual

Diferenciação sexual
Ductos de Müller
Ductos de Wolff
Fenótipo
Gene *SRY*
Substância inibidora mülleriana (MIS)

17.4 Princípios gerais de endocrinologia da reprodução

5α-redutase
Aromatase
Características sexuais secundárias
Estriol
Estrona
Gonadotropinas
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)
Hormônio foliculoestimulante (FSH)
Hormônio luteinizante (LH)
Inibina
Kisspeptina
Órgãos reprodutores acessórios

SEÇÃO A | TERMOS CLÍNICOS

17.3 Diferenciação sexual

Criptorquidia
Feminização testicular
Genitália ambígua
Hiperplasia suprarrenal congênita
Síndrome de insensibilidade aos androgênios
Virilização

Seção B ■ Fisiologia Reprodutora Masculina

17.5 Anatomia

O sistema reprodutor masculino compreende os dois testículos, o sistema de ductos que armazenam e transportam os espermatozoides para o exterior, as glândulas que deságuam nesses ductos e o pênis (**Figura 17.8**). O sistema de ductos, as glândulas e o pênis constituem os órgãos reprodutores acessórios masculinos.

Os testículos estão suspensos fora do abdome no **escroto**, uma evaginação da parede abdominal dividida internamente em dois sacos, cada qual contendo um testículo. Durante o desenvolvimento fetal inicial, os testículos ficam localizados no abdome; entretanto, no final da **gestação** (habitualmente no sétimo mês de gravidez), eles descem habitualmente para dentro do escroto (ver Figura 17.2). Essa descida é essencial para a produção normal dos espermatozoides durante a vida adulta, visto que a formação dos espermatozoides necessita de uma temperatura aproximadamente 2°C abaixo da temperatura corporal interna normal. O resfriamento é obtido pelo ar que circula ao redor do escroto e pelo mecanismo de troca de calor nos vasos sanguíneos que suprem os testículos. Diferentemente da espermatogênese, a secreção de testosterona em geral pode ocorrer normalmente na temperatura corporal interna, de modo que a falha na descida dos testículos habitualmente não compromete a secreção de testosterona.

Os locais da **espermatogênese** (formação de espermatozoides) nos testículos são constituídos pelos numerosos e minúsculos **túbulos seminíferos** contorcidos (**Figura 17.9**). O comprimento combinado desses túbulos é de 250 m (o comprimento de mais de 2,5 campos de futebol). Os túbulos seminíferos de diferentes áreas de um testículo convergem para formar uma rede de tubos interconectados, a **rede do testículo** (ver Figura 17.9). Pequenos ductos, denominados túbulos eferentes, deixam a rede testicular, perfuram o revestimento fibroso do testículo e desembocam em um único ducto dentro de uma estrutura denominada **epidídimo**, frouxamente fixada à parte externa do testículo. O ducto do epidídimo é tão contorcido que, quando retificado na dissecção, mede 6 m. O epidídimo que drena cada testículo leva a um **ducto deferente**, um grande tubo de parede espessa, revestido de músculo liso. A Figura 17.9 não mostra que o ducto deferente, os vasos sanguíneos e os nervos que suprem os testículos estão ligados entre si no **cordão espermático**, que passa para o testículo através de uma passagem semelhante a uma fenda, o canal inguinal, na parede abdominal.

Após sua entrada no abdome, os dois ductos deferentes – um de cada testículo – prosseguem seu trajeto por trás da base da bexiga (ver Figura 17.8). Os ductos de duas glândulas grandes, as **vesículas seminais,** localizadas atrás da bexiga, alcançam os dois ductos deferentes para formar os dois **ductos ejaculatórios**. Em seguida, os ductos ejaculatórios entram na **próstata** e unem-se à uretra, que provém da bexiga. A próstata é uma glândula única com tamanho de uma noz, situada abaixo da bexiga e circundando a parte superior da uretra, na qual secreta líquido através de centenas de minúsculas aberturas no lado da uretra, a qual, por sua vez, emerge da próstata e entra no pênis. As duas **glândulas bulbouretrais** pareadas, que se localizam abaixo da próstata, drenam na uretra, imediatamente após ela deixar a próstata.

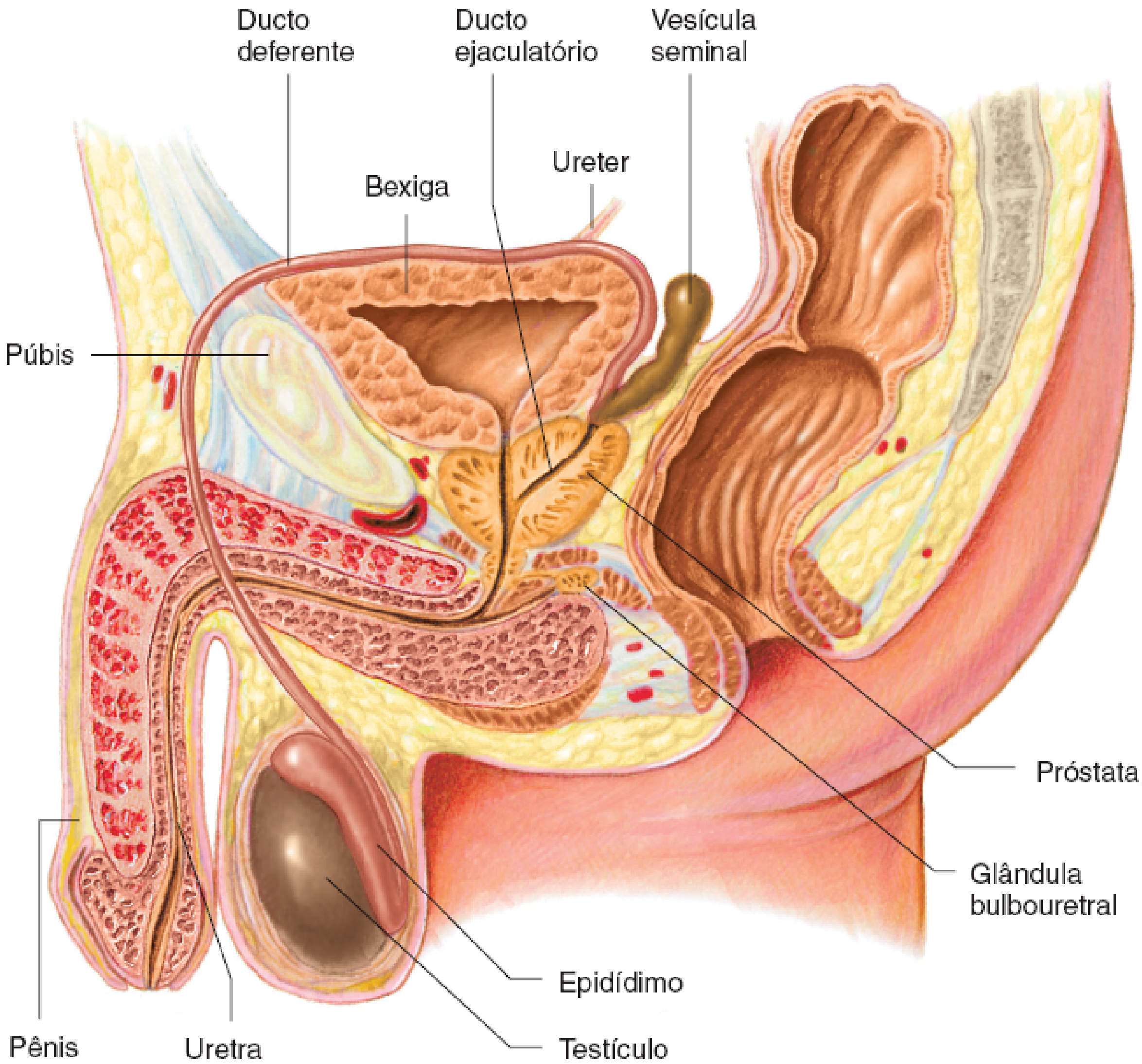


Figura 17.8 Organização anatômica do sistema reprodutor masculino. Esta figura mostra o testículo, o epidídimo, o ducto deferente, o ducto ejaculatório, a vesícula seminal e a glândula bulbouretral em apenas um lado do corpo, embora todos sejam estruturas pareadas. A bexiga e um dos ureteres são mostrados para orientação, porém não fazem parte do sistema reprodutor. O trato urinário e o sistema reprodutor fundem-se quando os ductos ejaculatórios alcançam a uretra na próstata.

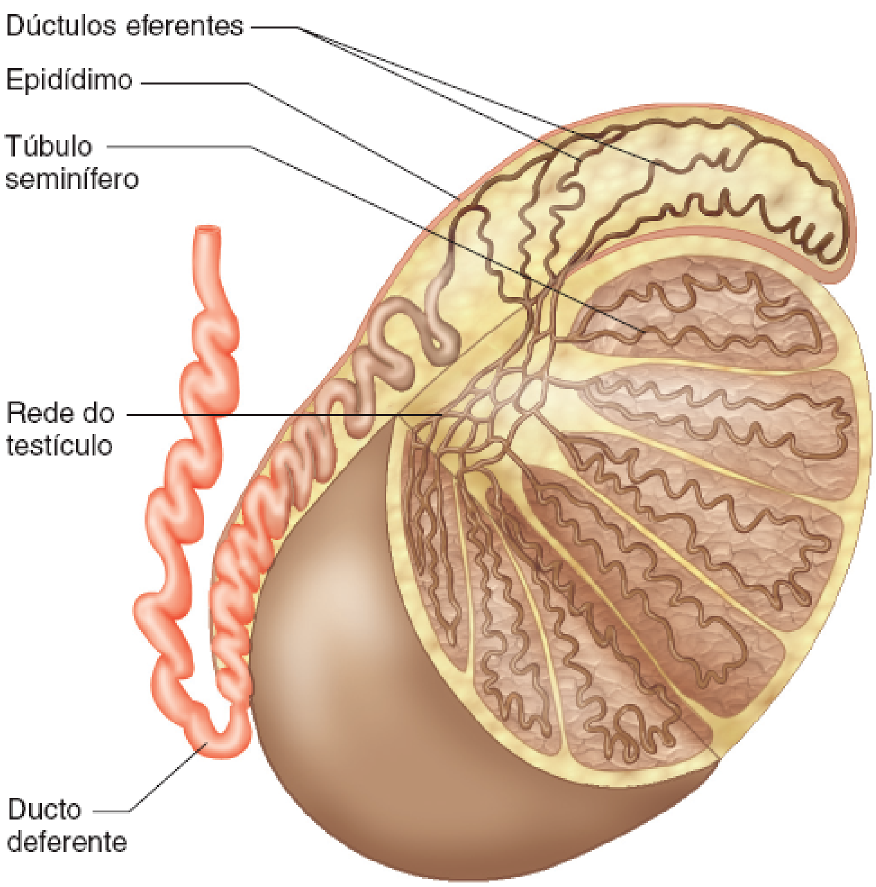


Figura 17.9 Corte de um testículo. A parte superior do testículo foi removida para mostrar o seu interior.

A próstata e as vesículas seminais secretam a maior parte do líquido no qual estão suspensos os espermatozoides ejaculados, que, juntamente com esse líquido, constituem o **sêmen**, no qual contribuem com uma pequena porcentagem do volume total. As secreções glandulares contêm um grande número de diferentes substâncias químicas, incluindo: (1) nutrientes; (2) tampões para proteger os espermatozoides contra as secreções vaginais ácidas e a urina ácida residual na uretra masculina; (3) substâncias químicas (particularmente provenientes das vesículas seminais), que aumentam a motilidade dos espermatozoides; e (4) prostaglandinas. A função das prostaglandinas, produzidas pelas vesículas seminais, ainda não foi esclarecida. As glândulas bulbouretrais contribuem com um pequeno volume de secreções mucoides lubrificantes.

Além de proporcionar uma via para os espermatozoides dos túbulos seminíferos até o exterior, vários dos segmentos do sistema de ductos desempenham funções adicionais, que serão descritas na seção sobre o transporte dos espermatozoides.

17.6 Espermatogênese

Os vários estágios da espermatogênese foram introduzidos na Figura 17.1 e estão resumidos na **Figura 17.10**. As células germinativas indiferenciadas, denominadas **espermatogônias**, começam a sofrer divisão mitótica na puberdade. Em seguida, as células-filhas dessa primeira divisão dividem-se repetidamente até alcançar um número específico de ciclos de divisão, de modo a produzir um clone de espermatogônias a partir de cada espermatogônia-tronco. Ocorre certa diferenciação além da divisão celular. As células que resultam da divisão mitótica final e da diferenciação nas séries são denominadas espermatócitos primários e constituem as células que sofrerão a primeira divisão meiótica da espermatogênese.

Convém ressaltar que, se todas as células do clone produzidas por cada uma das espermatogônias-tronco seguissem essa via, as espermatogônias desapareceriam – ou seja, seriam todas convertidas em espermatócitos primários. Isso não ocorre porque, em um ponto inicial, uma das células de cada clone "escapa" do ciclo de mitose–diferenciação para permanecer no estágio de espermatogônia-tronco, que posteriormente entrará na sua própria sequência completa de divisões. Uma célula do clone que ela produz fará o mesmo, e assim por diante. Por conseguinte, o suprimento de espermatogônias indiferenciadas é mantido.

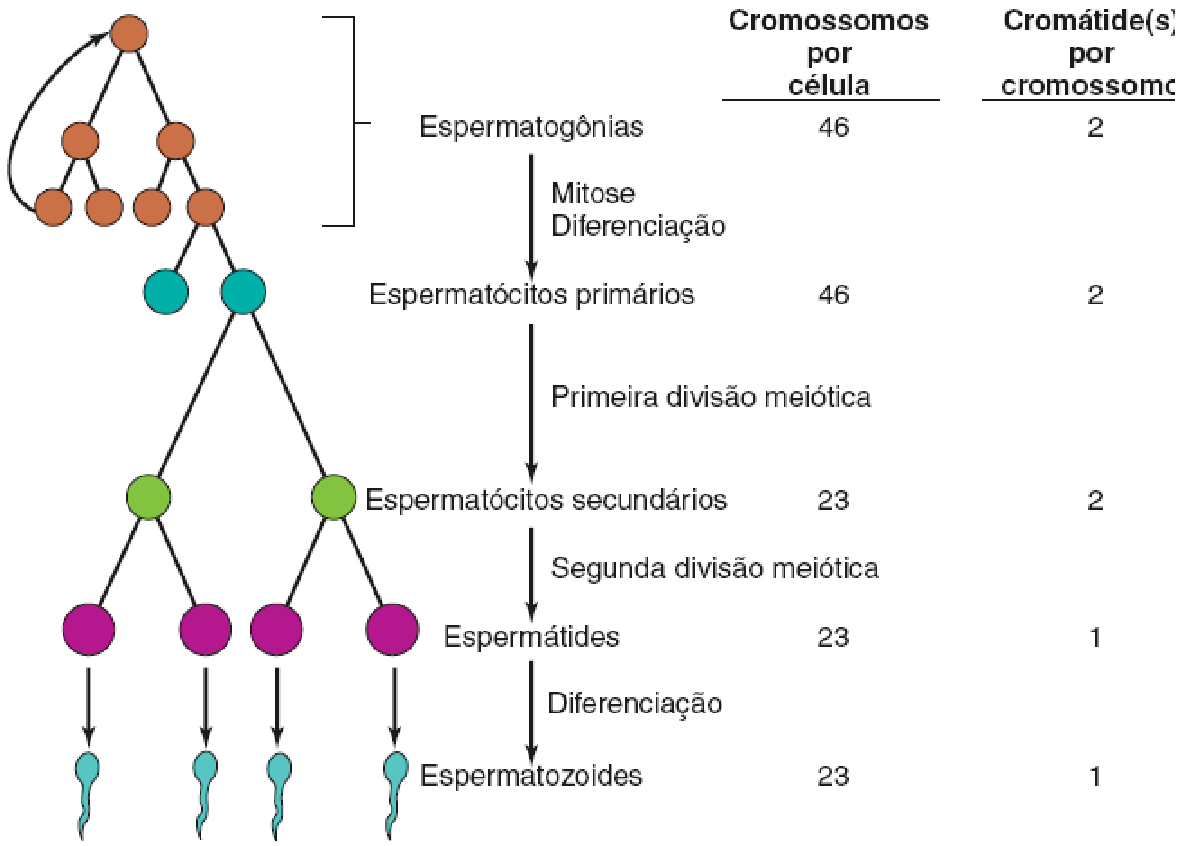


Figura 17.10 Resumo da espermatogênese, que começa na puberdade. Cada espermatogônia produz, por meio da mitose, um clone de espermatogônias. Para simplificar, a figura mostra apenas dois desses ciclos, com um terceiro ciclo mitótico gerando dois espermatócitos primários. A seta que liga uma das espermatogônias de volta à espermatogônia-tronco indica o fato de que uma célula do clone não prossegue na produção dos espermatócitos primários, mas reverte a uma espermatogônia indiferenciada, que dá origem a um novo clone. Cada espermatócito primário produzirá quatro espermatozoides.

Cada espermatócito primário aumenta acentuadamente de tamanho e sofre a primeira divisão meiótica (ver Figura 17.10) para formar dois espermatócitos secundários, cada qual contendo 23 cromossomos de duas cromátides. Cada espermatócito secundário sofre a segunda divisão meiótica (ver Figura 17.1), formando espermátides. Dessa maneira, cada espermatócito primário, que contém 46 cromossomos de duas cromátides, produz quatro espermátides, cada qual contendo 23 cromossomos de uma cromátide.

A fase final da espermatogênese consiste na diferenciação das espermátides em espermatozoides. Esse processo envolve uma extensa remodelagem celular, incluindo alongamento, porém sem divisões celulares adicionais. A cabeça do espermatozoide (**Figura 17.11**) consiste quase inteiramente no núcleo, o qual contém a informação genética (DNA). A ponta do núcleo é coberta pelo **acrossomo**, uma vesícula repleta de proteínas com várias enzimas importantes no processo de fertilização. A maior parte da cauda consiste em um flagelo – um grupo de filamentos contráteis que produzem movimentos semelhantes a chicotadas, capazes de propelir o espermatozoide a uma velocidade de 1 a 4 mm/min. As mitocôndrias formam a peça intermediária do espermatozoide e fornecem a energia necessária para o movimento.

Todo processo da espermatogênese, desde o espermatócito primário até o espermatozoide, leva aproximadamente 64 dias. O homem típico produz aproximadamente 30 milhões de espermatozoides por dia.

Células de Sertoli

Cada túbulo seminífero é delimitado por uma membrana basal. No centro de cada túbulo encontra-se um lúmen repleto de líquido contendo as células espermáticas maduras, denominadas espermatozoides. A parede tubular é composta de células germinativas em desenvolvimento e suas células de sustentação, denominadas **células de Sertoli** (também conhecidas como células sustentaculares). Cada célula de Sertoli estende-se desde a membrana basal até o lúmen no centro do túbulo e une-se às células de Sertoli adjacentes por meio de zônulas de oclusão (**Figura 17.12**). Por conseguinte, as células de Sertoli formam um anel contínuo ao redor da circunferência externa do túbulo seminífero. As zônulas de oclusão dividem o túbulo em dois compartimentos – um basal, entre a membrana basal e as zônulas de oclusão, e um central, que começa nas zônulas de oclusão e inclui o lúmen.

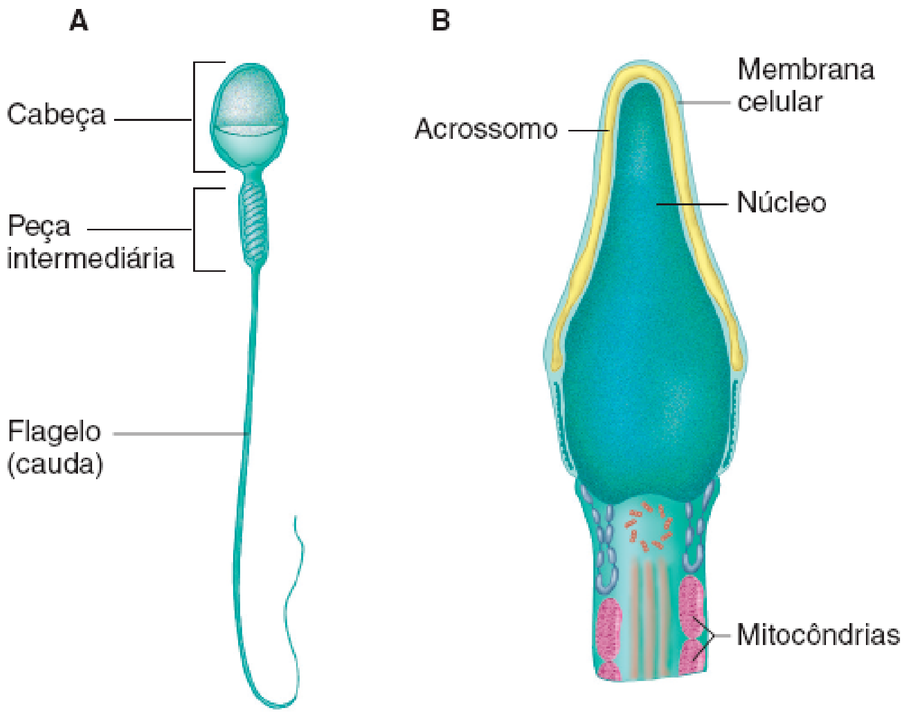


Figura 17.11 A. Diagrama de um espermatozoide maduro humano. **B.** Ampliação da cabeça desenhada em um ângulo diferente. O acrossomo contém enzimas necessárias para a fertilização do óvulo.

O anel de células de Sertoli interconectadas forma a **barreira de células de Sertoli** (barreira hematotesticular), que impede o movimento de numerosas substâncias químicas do sangue para dentro do lúmen do túbulo seminífero e ajuda a reter o líquido luminal. Isso assegura condições apropriadas para o desenvolvimento e a diferenciação das células germinativas nos túbulos. O arranjo das células de Sertoli também possibilita a ocorrência de diferentes estágios da espermatogênese em diferentes compartimentos e, portanto, em ambientes diferentes.

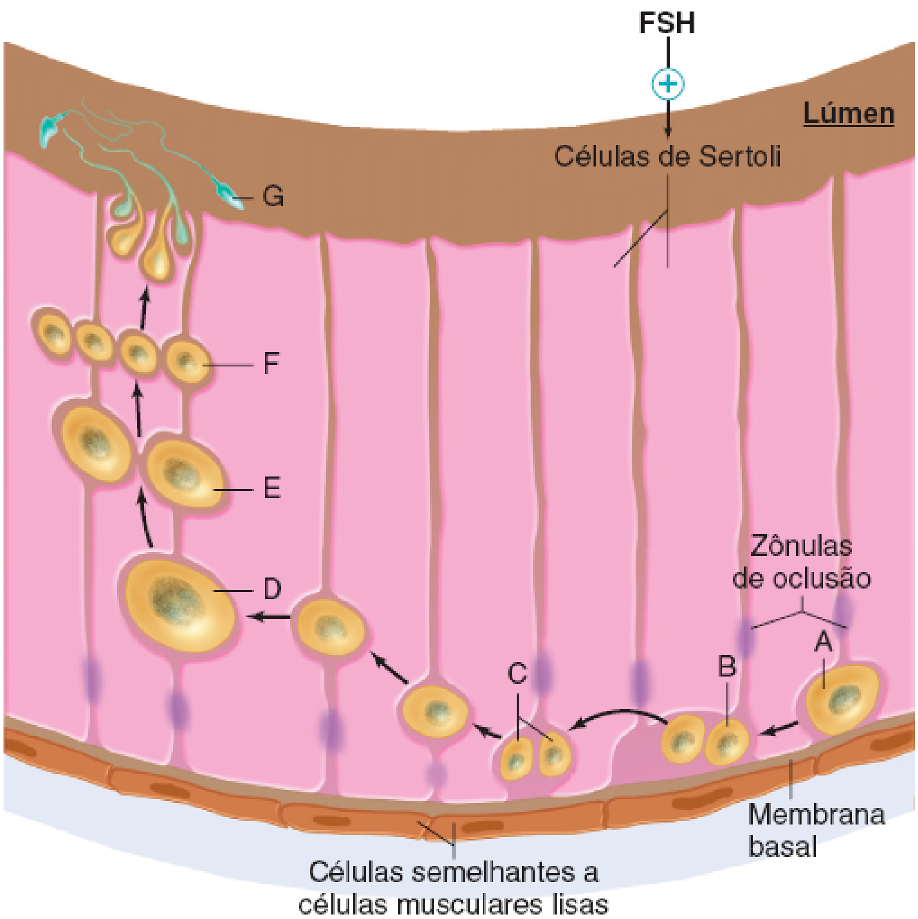


Figura 17.12 As células de Sertoli formam um anel (barreira) ao redor de todo o túbulo. Para conveniência de apresentação, os vários estágios da espermatogênese são mostrados como se as células germinativas se movessem por uma linha de células de Sertoli adjacentes; na realidade, todos os estágios, começando com qualquer espermatogônia determinada, ocorrem entre as mesmas duas células de Sertoli.

As espermatogônias (A e B) são encontradas apenas no compartimento basal (entre as zônulas de oclusão das células de Sertoli e a membrana basal do túbulo). Depois de vários ciclos de mitose (A para B), as espermatogônias (B) dão origem aos espermatócitos primários (C). Cada um deles atravessa uma zônula de oclusão, aumenta de tamanho (D) e divide-se em dois espermatócitos secundários (E), os quais se dividem em espermátides (F), que, por sua vez, sofrem diferenciação em espermatozoides (G). Essa última etapa envolve a perda de citoplasma pelas espermátides.

Células de Leydig

As **células de Leydig** ou células intersticiais, que se localizam em pequenos espaços de tecido conjuntivo entre os túbulos, sintetizam e liberam a testosterona. Por conseguinte, as funções de produção, tanto de espermatozoides quanto de testosterona, dos testículos são realizadas por diferentes estruturas – os túbulos seminíferos e as células de Leydig, respectivamente.

Reprodução de espermatozoides maduros

Como mostra a Figura 17.12, a espermatogênese é, em última análise, controlada pelas gonadotropinas que estimulam a secreção local de testosterona pelas células de Leydig e aumentam a atividade das células de Sertoli. As divisões celulares mitóticas e a diferenciação das espermatogônias para produzir espermatócitos primários ocorrem totalmente no compartimento basal. Em seguida, os espermatócitos primários movem-se através das zônulas de oclusão das células de Sertoli (que se abrem na frente deles ao mesmo tempo que novas zônulas de oclusão são formadas atrás deles) para ter acesso ao compartimento central. Nele ocorrem as divisões meióticas da espermatogênese, e as espermátides diferenciam-se em espermatozoides enquanto estão contidas nos recessos formados por invaginações das membranas plasmáticas das células de Sertoli. Quando a formação dos espermatozoides está completa, o citoplasma das células de Sertoli ao redor do espermatozoide sofre retração, e os espermatozoides são então liberados no lúmen para serem banhados pelo líquido luminal.

As células de Sertoli servem como a via pela qual os nutrientes alcançam as células germinativas em desenvolvimento; além disso, secretam também a maior parte do líquido encontrado no lúmen tubular. Esse líquido contém a **proteína de ligação dos androgênios (ABP)**, que se liga à testosterona secretada pelas células de Leydig e atravessa a barreira das células de Sertoli para entrar no túbulo. Essa proteína mantém uma alta concentração de testosterona total no lúmen do túbulo. A dissociação da testosterona livre da ABP expõe continuamente tanto os espermatócitos em desenvolvimento quanto as células de Sertoli à testosterona.

As células de Sertoli fazem mais do que apenas influenciar o ambiente das células germinativas. Em resposta ao FSH proveniente da adeno-hipófise e à testosterona local produzida nas células de Leydig, as células de Sertoli secretam uma variedade de mensageiros químicos. Esses mensageiros funcionam como agentes parácrinos para estimular a proliferação e a diferenciação das células germinativas. Além disso, as células de Sertoli secretam o hormônio proteico inibina, que atua como controlador de FSH por retroalimentação negativa, além de agentes parácrinos, que afetam a função das células de Leydig. As numerosas funções das células de Sertoli, várias das quais serão descritas mais adiante neste capítulo, estão resumidas no **Quadro 17.2**.

17.7 Transporte dos espermatozoides

A partir dos túbulos seminíferos, os espermatozoides passam através da rede do testículo e dos ductos eferentes para dentro do epidídimo e, a partir daí, para o ducto deferente. O ducto deferente e a parte do epidídimo mais próxima a ele atuam como reservatório de armazenamento para os espermatozoides até a **ejaculação**, a descarga do sêmen do pênis.

Quadro 17.2	Funções das células de Sertoli.
Proporcionam a barreira de células de Sertoli contra substâncias químicas presentes no plasma	
Nutrem os espermatozoides em desenvolvimento	
Secretam líquido luminal, incluindo a proteína de ligação de androgênios	
Respondem à estimulação da testosterona e do FSH, secretando agentes parácrinos que estimulam a proliferação e a diferenciação dos espermatozoides	
Secretam o hormônio proteico inibina, que inibe a secreção de FSH pela hipófise	
Secretam agentes parácrinos que influenciam a função das células de Leydig	
Fagocitam os espermatozoides defeituosos	
Secretam a substância inibidora mülleriana (MIS), também conhecida como *hormônio antimülleriano* (*AMH*), que causa a regressão do sistema ductal feminino primordial durante a vida embrionária	

O movimento dos espermatozoides até o epidídimo resulta da pressão criada pelas células de Sertoli por meio da secreção contínua de líquido nos túbulos seminíferos. Os próprios espermatozoides normalmente não são móveis nessa fase.

Durante a passagem pelo epidídimo, a concentração de espermatozoides aumenta acentuadamente, em virtude da absorção de líquido do lúmen do epidídimo. Por conseguinte, à medida que os espermatozoides passam da extremidade do epidídimo para o ducto deferente, formam massa densamente acondicionada, cujo transporte não é mais facilitado pelo movimento de líquido. Em vez disso, os espermatozoides são movidos por contrações peristálticas do músculo liso no epidídimo e no ducto deferente.

A ausência de uma grande quantidade de líquido é responsável pelo fato de a ***vasectomia*** – ligadura cirúrgica e retirada de um segmento de cada ducto deferente como método de contracepção masculina – não provocar acúmulo de muito líquido atrás do ponto de ligadura. Entretanto, os espermatozoides que ainda são produzidos após a vasectomia acumulam-se e, por fim, são degradados, sendo os seus componentes químicos absorvidos na corrente sanguínea. A vasectomia não afeta a secreção de testosterona, visto que não altera a função das células de Leydig.

Ereção

O pênis é constituído quase totalmente por três compartimentos vasculares cilíndricos, que percorrem toda a sua extensão. Normalmente, as pequenas artérias que suprem os compartimentos vasculares estão contraídas, de modo que os compartimentos contêm pouco sangue e o pênis está flácido. Durante a excitação sexual, as pequenas artérias sofrem dilatação, o fluxo sanguíneo aumenta, os três compartimentos vasculares tornam-se ingurgitados com sangue em alta pressão e o pênis torna-se rígido (**ereção**). A dilatação vascular é iniciada por impulsos neurais para as pequenas artérias do pênis. À medida que os compartimentos vasculares se expandem, as veias adjacentes que os esvaziam são passivamente comprimidas, aumentando ainda mais a pressão local e contribuindo, assim, para o ingurgitamento, enquanto o fluxo sanguíneo permanece elevado. Todo esse processo ocorre rapidamente, e a ereção completa algumas vezes ocorre em apenas 5 a 10 segundos.

Quais são os impulsos neurais para as pequenas artérias do pênis? Em repouso, o impulso predominante provém dos neurônios simpáticos que liberam norepinefrina, a qual provoca contração do músculo liso arterial. Durante a ereção, esse impulso simpático é inibido. Muito mais importante é a ativação dos neurônios autônomos não adrenérgicos e não colinérgicos para as artérias (**Figura 17.13**). Esses neurônios e as células endoteliais associadas liberam **óxido nítrico**, que relaxa o músculo liso arterial. O principal estímulo para a ereção provém de mecanorreceptores presentes na região genital, particularmente na cabeça do pênis. As fibras aferentes que transportam os impulsos fazem sinapse na parte inferior da medula espinal, em interneurônios que controlam o efluxo eferente.

Entretanto, é preciso ressaltar que os centros cerebrais superiores, por intermédio de vias descendentes, também podem exercer efeitos estimulantes ou inibitórios profundos sobre os neurônios autônomos para as pequenas artérias do pênis. Por conseguinte, os estímulos mecânicos de outras áreas além do pênis, bem como os pensamentos, as emoções, a visão e os odores, podem induzir a ereção na ausência completa de estimulação peniana (ou evitar a ereção mesmo na presença de estimulação).

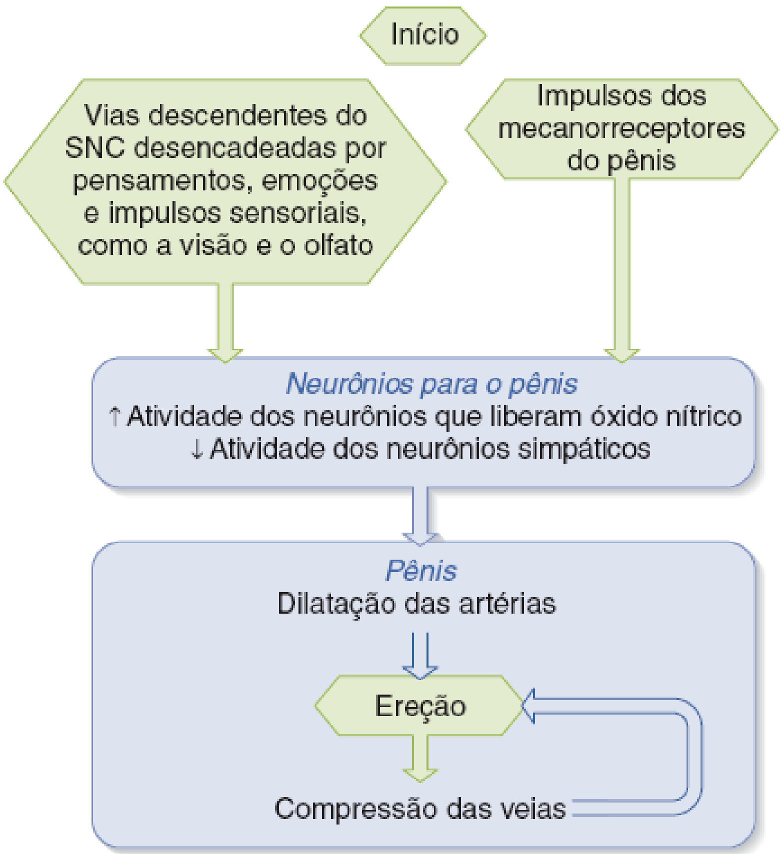


Figura 17.13 Vias reflexas para a ereção. O óxido nítrico, um vasodilatador, é o neurotransmissor mais importante para as artérias nesse reflexo.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esta figura ilustra o princípio geral de fisiologia, descrito no Capítulo 1, segundo o qual os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A ***disfunção erétil*** (também denominada *impotência*), que constitui um problema comum, refere-se à incapacidade consistente de alcançar ou de manter uma ereção de rigidez suficiente para a relação sexual. Embora possa ser de grau leve a moderado, ocorre disfunção erétil completa em até 10% dos homens norte-americanos adultos entre 40 e 70 anos de idade. Durante esse período da vida, sua taxa quase duplica. As causas orgânicas são múltiplas e incluem lesão ou disfunção dos nervos eferentes ou das vias descendentes, distúrbios endócrinos, vários agentes terapêuticos e substâncias "recreativas" (p. ex., álcool) e determinadas doenças, particularmente diabetes melito. A disfunção erétil também pode se dever a fatores psicológicos (como depressão), mediados pelo encéfalo e pelas vias descendentes.

Na atualidade, dispõe-se de um grupo de ***inibidores da cGMP-fosfodiesterase tipo 5*** (PDE5) ativos por via oral, incluindo a sildenafila, a vardenafila e a tadalafila, que podem melhorar a capacidade de alcançar e manter uma ereção. O evento mais importante que leva à ereção é a dilatação das artérias penianas pelo óxido nítrico, liberado dos neurônios autônomos. Essa substância estimula a enzima guanilil ciclase, que catalisa a formação de GMP cíclico (cGMP), conforme descrito no Capítulo 5. Em seguida, esse segundo mensageiro continua a via de transdução de sinais que leva ao relaxamento do músculo liso arterial. A sequência de eventos termina pela degradação do cGMP dependente de enzima. Os inibidores da PDE5 bloqueiam a ação dessa enzima e, portanto, possibilitam a presença de maior concentração de cGMP.

Ejaculação

Conforme assinalado anteriormente, a ejaculação refere-se à descarga do sêmen pelo pênis. A ejaculação é principalmente um reflexo espinal mediado por vias aferentes a partir dos mecanorreceptores penianos. Quando o nível de estimulação é alto o suficiente, ocorre uma sequência padronizada de descarga dos neurônios eferentes. Essa sequência pode ser dividida em duas fases: (1) os músculos lisos do epidídimo, do ducto deferente, dos ductos ejaculatórios, da próstata e das vesículas seminais sofrem contração em consequência da estimulação nervosa simpática, esvaziando os espermatozoides e as secreções glandulares na uretra (emissão); e (2) o sêmen, com volume médio de 3 mℓ e contendo 300 milhões de espermatozoides, é então expelido da uretra por uma série de contrações rápidas do músculo liso uretral, bem como do músculo esquelético na base do pênis. Durante a ejaculação, o esfíncter na base da bexiga é fechado, de modo que os espermatozoides não entram na bexiga tampouco a urina é expelida dela. Observe que a ereção envolve a inibição dos nervos simpáticos (para as pequenas artérias do pênis), enquanto a ejaculação envolve a estimulação dos nervos simpáticos (para os músculos lisos do sistema de ductos).

As contrações musculares rítmicas que ocorrem durante a ejaculação estão associadas a um intenso prazer e a muitas alterações fisiológicas sistêmicas, coletivamente designadas como **orgasmo**. Ocorrem contrações acentuadas dos músculos esqueléticos em todo o corpo, e observa-se um aumento transitório na frequência cardíaca e na pressão arterial. Uma vez ocorrida a ejaculação, existe um período latente durante o qual não é possível haver uma segunda ereção. O período latente é muito variável, mas pode durar de alguns minutos a horas.

17.8 Controle hormonal das funções reprodutoras masculinas

Controle dos testículos

A **Figura 17.14** fornece um resumo do controle da função testicular. No homem adulto normal, as células neuroendócrinas secretoras de GnRH no hipotálamo disparam uma breve salva de potenciais de ação aproximadamente a cada 90 minutos, secretando GnRH nessas ocasiões. O GnRH que alcança a adeno-hipófise por meio dos vasos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário durante cada pulso periódico desencadeia a liberação tanto de FSH quanto de LH pelo mesmo tipo celular, embora não necessariamente em quantidades iguais. Por conseguinte, as concentrações plasmáticas de FSH e de LH também exibem uma pulsatilidade – ou seja, rápidos aumentos, seguidos de diminuições lentas no decorrer dos próximos 90 minutos ou mais, à medida que os hormônios são lentamente removidos do plasma.

Existe uma separação entre as ações do FSH e do LH nos testículos (ver Figura 17.14). O FSH atua principalmente sobre as células de Sertoli para estimular a secreção de agentes parácrinos necessários à espermatogênese. Por outro lado, o LH atua principalmente nas células de Leydig, estimulando a secreção de testosterona. Além de seus numerosos efeitos sistêmicos importantes, a testosterona secretada pelas células de Leydig também atua localmente, de modo parácrino, por meio de sua difusão dos espaços intersticiais para dentro dos túbulos seminíferos. A testosterona entra nas células de Sertoli, onde facilita a espermatogênese. Apesar da ausência de um efeito *direto* sobre as células nos túbulos seminíferos, o LH exerce um efeito *indireto* essencial, visto que a secreção de testosterona estimulada pelo LH é necessária para a espermatogênese.

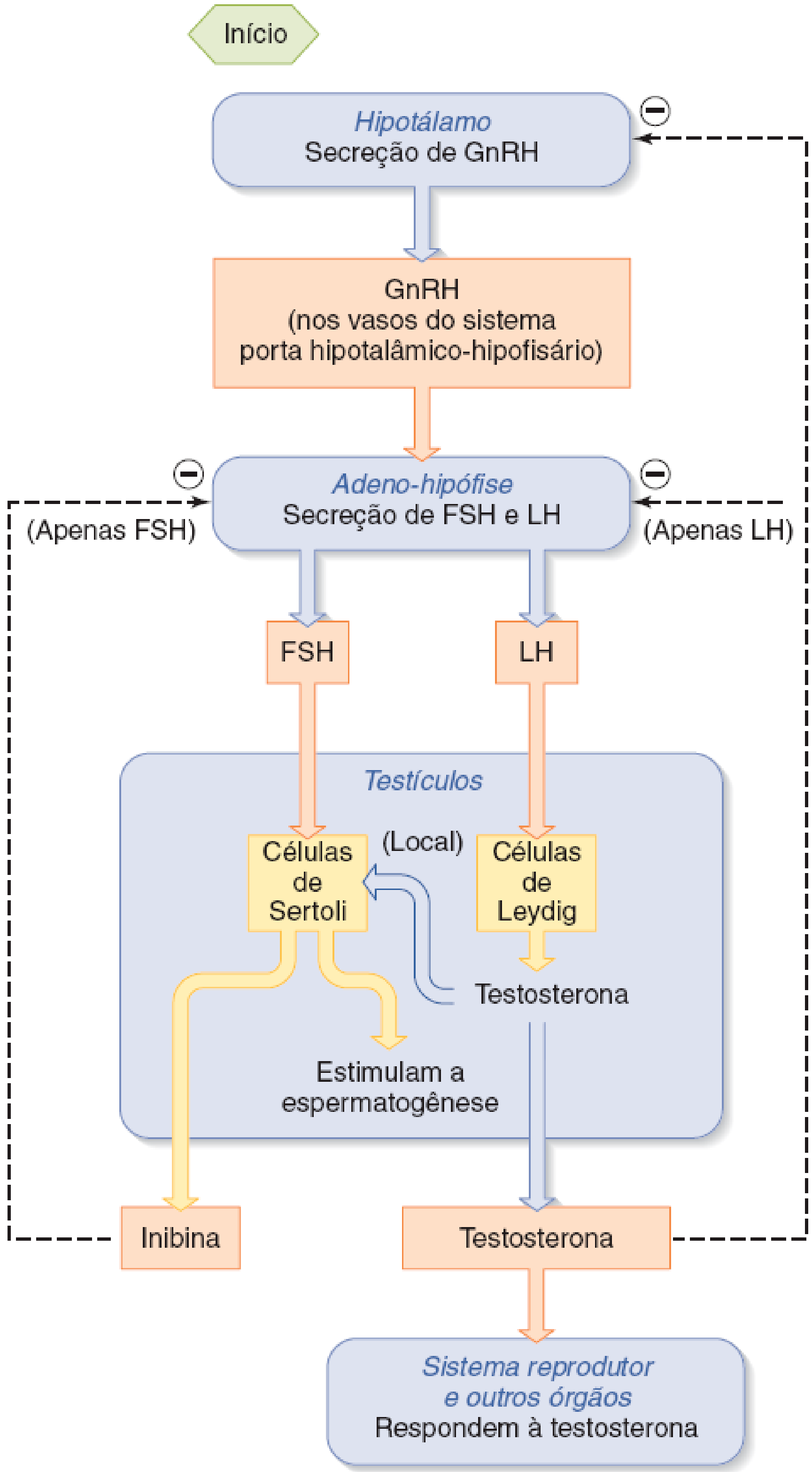


Figura 17.14 Resumo do controle hormonal da função reprodutora masculina. Observe que o FSH atua apenas sobre as células de Sertoli, enquanto o LH atua principalmente sobre as células de Leydig. A secreção de FSH é inibida principalmente pela inibina, um hormônio proteico secretado pelas células de Sertoli, enquanto a secreção de LH é inibida principalmente pela testosterona, o hormônio esteroide secretado pelas células de Leydig. A testosterona, que atua localmente sobre as células de Sertoli, estimula a espermatogênese, enquanto o FSH estimula a liberação de inibina pelas células de Sertoli.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Homens com diminuição da função da adeno-hipófise frequentemente apresentam produção diminuída de espermatozoides, bem como baixas concentrações de testosterona. Você esperaria que a administração de testosterona apenas pudesse restaurar a produção normal de espermatozoides?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os últimos componentes do controle hipotalâmico-hipofisário da reprodução masculina que ainda precisam ser discutidos são os efeitos de retroalimentação negativa exercidos pelos hormônios testiculares. Embora o FSH e o LH sejam produzidos pelo

mesmo tipo de célula, suas taxas de secreção podem ser alteradas em diferentes graus por impulsos de retroalimentação negativa.

A testosterona inibe a secreção de LH de duas maneiras (ver Figura 17.14): (1) atua sobre o hipotálamo, diminuindo a amplitude das salvas de GnRH, o que resulta em uma diminuição da secreção de gonadotropinas; e (2) atua diretamente sobre a adeno-hipófise, diminuindo a resposta do LH a qualquer quantidade determinada de GnRH.

Como os testículos reduzem a secreção de FSH? O principal sinal inibitório, exercido diretamente sobre a adeno-hipófise, consiste no hormônio proteico inibina, secretado pelas células de Sertoli (ver Figura 17.14). Trata-se de uma complementação lógica de uma alça de retroalimentação negativa, de modo que o FSH estimula as células de Sertoli para aumentar tanto a espermatogênese quanto a produção de inibina, e essa última diminui a liberação de FSH.

Apesar de todas essas complexidades, as quantidades totais de GnRH, LH, FSH, testosterona e inibina secretadas e de espermatozoides produzidos não se modificam acentuadamente de um dia para outro no homem adulto. Isso difere das variações cíclicas da função reprodutora que caracterizam a mulher adulta.

Testosterona

Além de sua ação parácrina essencial nos testículos sobre a espermatogênese e de seus efeitos sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise por retroalimentação negativa, a testosterona exerce muitos outros efeitos, resumidos no **Quadro 17.3**.

No Capítulo 11, mencionamos que alguns hormônios sofrem transformação em suas células-alvo para serem mais efetivos. Isso ocorre com a testosterona em algumas de suas células-alvo, como as da próstata do adulto, onde, após sua entrada no citoplasma, ela é convertida em di-hidrotestosterona (DHT), mais potente do que a testosterona (ver Figura 17.6). Essa conversão é catalisada pela enzima 5α-redutase, expressa em diversos tecidos-alvo de androgênios. Em algumas outras células-alvo (p. ex., o encéfalo), a testosterona é transformada em estradiol, hormônio ativo nessas células. Essa conversão é catalisada pela enzima aromatase. Nesse último caso, o hormônio sexual “masculino” é convertido no hormônio sexual “feminino” para ser ativo no homem. Dependendo das células-alvo, o fato de a testosterona ser capaz de atuar como testosterona propriamente dita ou de ser convertida em di-hidrotestosterona ou estradiol possui implicações fisiopatológicas importantes, visto que alguns homens genéticos (XY) carecem de 5α-redutase ou de aromatase em alguns tecidos. Por conseguinte, esses indivíduos exibirão certos sinais de deficiência de testosterona, mas não outros. Por exemplo, um feto XY com deficiência de 5α-redutase apresentará uma diferenciação normal das estruturas dos ductos reprodutores masculinos (um efeito da própria testosterona), porém não terá desenvolvimento normal da genitália masculina externa, que exige a presença de DHT.

Quadro 17.3	Efeitos da testosterona no homem.
Necessária para o início e a manutenção da espermatogênese (atua por intermédio das células de Sertoli)	
Diminui a secreção de GnRH por meio de ação sobre o hipotálamo	
Inibe a secreção de LH por meio de ação direta sobre a adeno-hipófise	
Induz a diferenciação dos órgãos reprodutores acessórios masculinos e mantém sua função	
Induz as características sexuais secundárias masculinas; opõe-se à ação do estrogênio sobre o crescimento das mamas	
Estimula o anabolismo proteico, o crescimento ósseo e a interrupção do crescimento ósseo	
Necessária para o impulso sexual, podendo aumentar o comportamento agressivo	
Estimula a secreção de eritropoetina pelos rins	

A terapia para o ***câncer de próstata*** utiliza esses fatos: as células do câncer de próstata são estimuladas pela di-hidrotestosterona, de modo que o câncer pode ser tratado com inibidores da 5α-redutase. Além disso, a ***calvície de padrão masculino*** também pode ser tratada com inibidores da 5α-redutase, visto que a DHT tende a promover a queda dos cabelos do couro cabeludo.

Órgãos reprodutores acessórios. A diferenciação fetal e o crescimento e a função posteriores de todo o sistema de ductos masculino, glândulas e pênis dependem da testosterona (ver Figuras 17.2 e 17.3). Se houver uma redução da função testicular e da síntese de testosterona por qualquer motivo, os órgãos reprodutores acessórios diminuem de tamanho, as glândulas reduzem significativamente a sua taxa de secreção e ocorre diminuição na atividade do músculo liso dos ductos. O impulso sexual (**libido**), a ereção e a ejaculação ficam habitualmente comprometidos. Esses defeitos diminuem com a administração de testosterona. Isso também ocorreria na ***castração*** (retirada das gônadas) ou com fármacos que suprimem a secreção ou a ação da testosterona.

17.9 Puberdade

A **puberdade** é o período durante o qual os órgãos reprodutores amadurecem e a reprodução torna-se possível. Nos homens, isso ocorre habitualmente entre 12 e 16 anos de idade. Alguns dos primeiros sinais da puberdade não se devem aos esteroides

gonadais, porém a um aumento da secreção dos androgênios suprarrenais, provavelmente sob a estimulação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Esses androgênios causam o desenvolvimento precoce dos pelos púbicos e axilares, bem como os estágios iniciais do estirão do crescimento puberal, em associação ao hormônio do crescimento e ao fator de crescimento semelhante à insulina I (ver Capítulo 11). Entretanto, os outros desenvolvimentos na puberdade refletem um aumento da atividade do eixo hipotálamo–hipófise–gônadas.

A amplitude e a frequência dos pulsos de secreção de GnRH aumentam na puberdade, provavelmente estimuladas por impulsos de neurônios de kisspeptina no hipotálamo. Isso provoca aumento da secreção de gonadotropinas hipofisárias, que estimulam os túbulos seminíferos e a secreção de testosterona. Além de seu papel crítico na espermatogênese, a testosterona induz as alterações puberais que ocorrem nos órgãos reprodutores acessórios, nas características sexuais secundárias e no impulso sexual. O mecanismo de alteração cerebral que resulta em aumento da secreção de GnRH na puberdade permanece desconhecido. Um evento importante é o fato de que o encéfalo se torna menos sensível aos efeitos de retroalimentação negativa dos hormônios gonadais por ocasião da puberdade.

Características sexuais secundárias e crescimento

Praticamente todas as características sexuais secundárias masculinas dependem da testosterona e de seu metabólito, a DHT. Por exemplo, um homem que carece de secreção testicular normal de testosterona antes da puberdade apresenta pelos faciais, axilares ou púbicos escassos. Outras características sexuais secundárias que dependem dos androgênios são o engrossamento da voz em consequência do crescimento da laringe, a secreção espessa das glândulas sebáceas da pele (que pode causar acne) e o padrão masculino de distribuição da gordura. Os androgênios também estimulam o crescimento ósseo, principalmente por meio da estimulação da secreção do hormônio do crescimento. Por fim, entretanto, os androgênios terminam o crescimento ósseo, causando o fechamento das placas epifisárias dos ossos. Os androgênios são “esteroides anabólicos”, visto que exercem um efeito estimulante direto sobre a síntese de proteínas no músculo. Por fim, os androgênios estimulam a secreção do hormônio eritropoetina pelos rins, importante razão pela qual os homens apresentam um hematócrito maior do que as mulheres.

Comportamento

Os androgênios são essenciais para o desenvolvimento do impulso sexual dos homens na puberdade, além de ser importantes na manutenção desse impulso (libido) no homem adulto. Ainda não há certeza se os androgênios endógenos influenciam outros comportamentos humanos além do sexual. Entretanto, existem diferenças comportamentais dependentes dos androgênios, com base no sexo, em outros mamíferos. Por exemplo, a agressão é maior em animais machos e depende dos androgênios.

Uso de esteroides anabolizantes

O uso abusivo de androgênios sintéticos (esteroides anabolizantes) representa um importante problema de saúde pública, particularmente em atletas mais jovens. Embora existam efeitos positivos sobre a massa muscular e o desempenho atlético, os efeitos negativos – como estimulação excessiva do tecido prostático e aumento da agressividade – representam um problema significativo. Ironicamente, o aumento da massa muscular e de outras características masculinas em homens não corresponde ao fato de que a retroalimentação negativa diminui a secreção de GnRH, LH e FSH. Isso resulta em diminuição tanto da testosterona endógena quanto da espermatogênese nas células de Sertoli, induzindo efetivamente uma diminuição do tamanho testicular e uma baixa contagem de espermatozoides (infertilidade), conforme descrito na próxima seção. Na verdade, a administração de baixas doses de esteroides anabolizantes está sendo testada como contraceptivo masculino potencial.

17.10 Hipogonadismo

Uma ampla variedade de distúrbios pode causar uma diminuição na liberação de testosterona pelos testículos – ***hipogonadismo.*** Esses distúrbios podem ser classificados como insuficiência testicular (hipogonadismo primário) ou falta de estímulo gonadotrópico apropriado para os testículos (hipogonadismo secundário). A perda da produção testicular normal de androgênios antes da puberdade pode levar a uma falta de desenvolvimento das características sexuais secundárias, como engrossamento da voz, pelos púbicos e axilares e aumento da libido, bem como à ausência de produção normal de espermatozoides.

A ***síndrome de Klinefelter*** é uma causa genética relativamente comum de hipogonadismo primário. A forma mais comum, que ocorre em um a cada 500 nascimentos de lactentes do sexo masculino, resulta de um cromossomo X extra (XXY), em virtude de uma não disjunção na meiose. A não disjunção consiste na falha na separação de um par de cromossomos durante a meiose, de modo que dois pares de cromossomos migram para uma célula-filha enquanto a outra não recebe nenhum cromossomo do par. A forma clássica da síndrome de Klinefelter é causada pela falha na separação dos dois cromossomos sexuais durante a primeira divisão meiótica na gametogênese (ver Figura 17.1). O cromossomo X extra pode ser proveniente do óvulo ou do espermatozoide. Ou seja, se a não disjunção ocorrer no ovário, levando a um óvulo XX, será produzido um genótipo XXY se esse óvulo for fertilizado por um espermatozoide Y. Se a não disjunção ocorrer nos testículos, levando a um espermatozoide XY, será produzido um genótipo XXY se o espermatozoide fertilizar um óvulo normal (com um único X).

As crianças do sexo masculino com o genótipo XXY exibem uma aparência normal antes da puberdade. Entretanto, depois da puberdade, os testículos permanecem pequenos e pouco desenvolvidos, com função deficiente das células de Leydig e de Sertoli. A função anormal das células de Leydig resulta em concentrações diminuídas de testosterona plasmática e testicular; isso, por sua vez, leva ao desenvolvimento anormal dos túbulos seminíferos e, portanto, a uma produção diminuída de espermatozoides. As características sexuais secundárias normais não aparecem, e o tamanho das mamas aumenta (***ginecomastia***) (**Figura 17.15**). Os homens com esse conjunto de características apresentam concentrações relativamente altas de gonadotropinas (LH e FSH) graças à perda de androgênio e à retroalimentação negativa da inibina. Os homens com síndrome de Klinefelter podem ser tratados com terapia de reposição de androgênios para aumentar a libido e diminuir o tamanho das mamas.

O hipogonadismo nos homens também pode ser causado por diminuição na secreção de LH e de FSH (hipogonadismo secundário). Embora existam muitas causas para a perda de função das células hipofisárias que secretam LH e FSH, a ***hiperprolactinemia*** (aumento da prolactina no sangue) é uma das mais comuns. Embora a prolactina provavelmente só exerça efeitos fisiológicos mínimos nos homens em condições normais, a hipófise ainda possui células (lactotrofos) que secretam prolactina. Tumores hipofisários que se originam de células secretoras de prolactina podem desenvolver-se e secretar níveis excessivos de prolactina. Um dos efeitos das concentrações elevadas de prolactina no sangue circulante consiste em inibir a secreção de LH e de FSH pela adeno-hipófise. (Isso ocorre em ambos os sexos.) A hiperprolactinemia é discutida de modo mais detalhado no final deste capítulo. Outra causa de hipogonadismo secundário é a perda total de função da adeno-hipófise, denominada ***hipopituitarismo*** ou pan-hipopituitarismo. Existem muitas causas de hipopituitarismo, incluindo traumatismo cranioencefálico, infecção e inflamação da hipófise. Quando toda a função da adeno-hipófise está diminuída ou ausente, os pacientes do sexo masculino precisam ser tratados com testosterona. Além disso, pacientes de ambos os sexos são tratados com cortisol, em virtude dos baixos níveis de ACTH, e com hormônio tireoidiano, graças ao baixo nível de TSH. As crianças e alguns adultos também são tratados com injeções de hormônio do crescimento. Na maioria das circunstâncias, a função da neuro-hipófise permanece intacta, de modo que não há necessidade de administrar análogos da vasopressina para evitar o desenvolvimento de diabetes insípido (ver Capítulo 14, Seção B).



Figura 17.15 Síndrome de Klinefelter em um homem de 20 anos de idade. Observe o aumento relativo da razão entre os segmentos corporais inferior/superior, a ginecomastia, o pênis pequeno e os pelos corporais escassos, com pelos púbicos de padrão feminino. Cortesia de Glenn D. Braunstein, M.D.

17.11 Andropausa

As alterações do sistema reprodutor masculino observadas com o envelhecimento são menos drásticas do que as que ocorrem em mulheres (descritas adiante neste capítulo). Uma vez iniciada a secreção de testosterona e das gonadotropinas hipofisárias na puberdade, ela continua, pelo menos em certo grau, durante toda a vida adulta. Entretanto, ocorre uma diminuição uniforme da secreção de testosterona, que começa em torno dos 40 anos de idade e reflete, aparentemente, uma lenta deterioração da função testicular e uma incapacidade das gônadas de responder às gonadotropinas hipofisárias. Juntamente com a diminuição das concentrações de testosterona no sangue, a libido diminui, e os espermatozoides tornam-se menos móveis. Apesar desses eventos, muitos homens idosos continuam férteis. Com o processo do envelhecimento, alguns homens manifestam um aumento dos problemas emocionais, como depressão, o que é algumas vezes designado como ***andropausa*** (***climatério masculino***). Todavia, ainda não foi esclarecido o papel desempenhado pelas alterações hormonais nesse fenômeno.

SEÇÃO B | RESUMO

Anatomia

I. As gônadas masculinas, os testículos, produzem espermatozoides nos túbulos seminíferos e secretam testosterona pelas células de Leydig.

Espermatogênese

I. As divisões meióticas da espermatogênese resultam em espermatozoides, que contêm 23 cromossomos, em comparação com os 46 cromossomos originais das espermatogônias.
II. As células germinativas em desenvolvimento estão intimamente associadas às células de Sertoli, que desempenham muitas funções, conforme resumido no Quadro 17.2.

Transporte dos espermatozoides

I. A partir dos túbulos seminíferos, os espermatozoides passam para o epidídimo, onde são concentrados e tornam-se maduros.
II. O epidídimo e o ducto deferente armazenam os espermatozoides, enquanto as vesículas seminais e a próstata secretam a maior parte do sêmen.
III. A ereção do pênis ocorre em consequência do ingurgitamento vascular obtido pelo relaxamento das pequenas artérias e pela oclusão passiva das veias.
IV. A ejaculação inclui a emissão – o esvaziamento do sêmen na uretra –, seguida da expulsão do sêmen pela uretra.

Controle hormonal das funções reprodutoras masculinas

I. Os pulsos de GnRH do hipotálamo estimulam a adeno-hipófise a secretar FSH e LH que, em seguida, atuam sobre os testículos: o FSH atua sobre as células de Sertoli para estimular espermatogênese e secreção de inibina, enquanto o LH atua sobre as células de Leydig para estimular secreção de testosterona.
II. A testosterona, que atua localmente sobre as células de Sertoli, é essencial para a manutenção da espermatogênese.
III. A testosterona exerce uma inibição por retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise, reduzindo principalmente a secreção de LH. A inibina exerce uma inibição sobre a secreção de FSH por retroalimentação negativa.
IV. A testosterona mantém os órgãos reprodutores acessórios e as características sexuais secundárias masculinas e também estimula o crescimento dos músculos e dos ossos. Em muitas de suas células-alvo, a testosterona precisa sofrer inicialmente transformação em di-hidrotestosterona ou em estrogênio.

Puberdade

I. Uma alteração da função cerebral no início da puberdade resulta em aumento do eixo hipotálamo–hipófise–gônadas (graças a aumentos do GnRH).
II. O primeiro sinal da puberdade consiste no aparecimento dos pelos púbicos e axilares.

Hipogonadismo

I. O hipogonadismo masculino consiste em diminuição da função testicular. A síndrome de Klinefelter (habitualmente com genótipo XXY) constitui uma causa comum de hipogonadismo masculino.
II. O hipogonadismo pode ser causado por insuficiência testicular (hipogonadismo primário) ou por perda dos estímulos gonadotróficos dos testículos (hipogonadismo secundário).

Andropausa

I. A andropausa refere-se a uma diminuição da testosterona com o envelhecimento (mas habitualmente não em cessação completa da produção de androgênios).

SEÇÃO B | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Descreva a sequência de eventos que ocorrem desde as espermatogônias até os espermatozoides.
2. Liste as funções das células de Sertoli.
3. Descreva a via que os espermatozoides percorrem desde os túbulos seminíferos até a uretra.
4. Descreva os papéis da próstata, das vesículas seminais e das glândulas bulbouretrais na formação do sêmen.
5. Descreva o controle neural da ereção e da ejaculação.
6. Faça um diagrama da cadeia hormonal que controla os testículos. Compare os efeitos do FSH e do LH.
7. Quais são os controles de retroalimentação dos testículos para o hipotálamo e a hipófise?
8. Defina *puberdade* no homem. Quando ela habitualmente ocorre?
9. Liste os efeitos dos androgênios sobre os órgãos reprodutores acessórios, as características sexuais secundárias, o crescimento, o metabolismo proteico e o comportamento.
10. Descreva a conversão da testosterona em DHT e em estrogênio.
11. Como a hiperprolactinemia provoca hipogonadismo?

SEÇÃO B | TERMOS-CHAVE

17.5 Anatomia

Cordão espermático
Ducto deferente
Ductos ejaculatórios

Epidídimo
Escroto
Espermatogênese
Gestação
Glândulas bulbouretrais
Próstata
Rede do testículo
Sêmen
Túbulos seminíferos
Vesículas seminais

17.6 Espermatogênese

Acrossomo
Barreira das células de Sertoli
Células de Leydig
Células de Sertoli
Espermatogônias
Proteína de ligação dos androgênios (ABP)

17.7 Transporte dos espermatozoides

Ejaculação
Ereção
Orgasmo
Óxido nítrico

17.8 Controle hormonal das funções reprodutoras masculinas

Libido

17.9 Puberdade

Puberdade

SEÇÃO B | TERMOS CLÍNICOS

17.7 Transporte dos espermatozoides

Disfunção erétil
Inibidores da cGMP-fosfodiesterase tipo 5
Vasectomia

17.8 Controle hormonal das funções reprodutoras masculinas

Calvície de padrão masculino
Câncer de próstata
Castração

17.10 Hipogonadismo

Ginecomastia
Hiperprolactinemia
Hipogonadismo
Hipopituitarismo
Síndrome de Klinefelter

17.11 Andropausa

Andropausa (climatério masculino)

Seção C ■ Fisiologia Reprodutora Feminina

Diferentemente da produção contínua de espermatozoides no homem, a maturação do gameta feminino (óvulo), seguida de sua liberação pelo ovário – **ovulação** – é cíclica. As células germinativas femininas, à semelhança das masculinas, recebem nomes diferentes nos diferentes estágios de seu desenvolvimento. Entretanto, utiliza-se com frequência o termo **ovo** para referir-se às células germinativas femininas; assim, os termos ovo e óvulo são usados como sinônimos. A estrutura e a função de determinados componentes do sistema reprodutor feminino (p. ex., o útero) são sincronizadas com esses ciclos ovarianos. Nos seres humanos, são denominados **ciclos menstruais**. A duração de um ciclo menstrual varia de mulher para mulher e em uma única mulher, porém é, em média, de cerca de 28 dias. O primeiro dia do fluxo menstrual (**menstruação**) é designado como dia 1.

A menstruação resulta de eventos que ocorrem no útero. Entretanto, os eventos uterinos do ciclo menstrual se devem a alterações cíclicas na secreção dos hormônios pelos ovários. Os ovários também constituem os locais de maturação dos gametas. Em geral, um ovócito torna-se totalmente maduro e sofre ovulação aproximadamente na metade de cada ciclo menstrual.

As interações dos ovários, hipotálamo e adeno-hipófise produzem as alterações cíclicas dos ovários, que resultam em (1) maturação de um gameta a cada ciclo e (2) secreções hormonais, que causam alterações cíclicas em todos os órgãos reprodutores femininos (particularmente o útero). A interação dessas diferentes estruturas no ciclo reprodutor da mulher adulta fornece um excelente exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções dos sistemas orgânicos são coordenadas umas com as outras. Essas alterações preparam o útero para receber e nutrir o embrião em desenvolvimento; somente quando não há gravidez a menstruação ocorre.

17.12 Anatomia

O sistema reprodutor feminino compreende os dois ovários e o trato reprodutor feminino – duas **tubas uterinas**, o útero, o colo do útero e a vagina. Essas estruturas são denominadas **genitália interna feminina** (**Figuras 17.16** e **17.17**). Diferentemente do homem, os sistemas urinário e de ductos reprodutores da mulher são separados um do outro. Antes de prosseguir com esta seção, convém ver as Figuras 17.2 e 17.3 sobre o desenvolvimento da genitália feminina interna e externa.

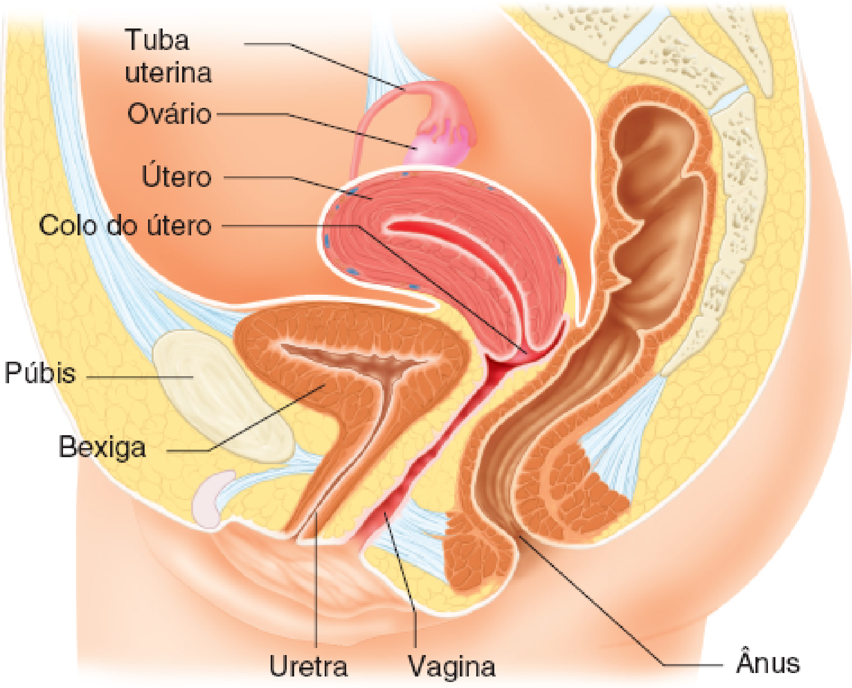


Figura 17.16 Vista lateral de um corte através da pelve feminina.

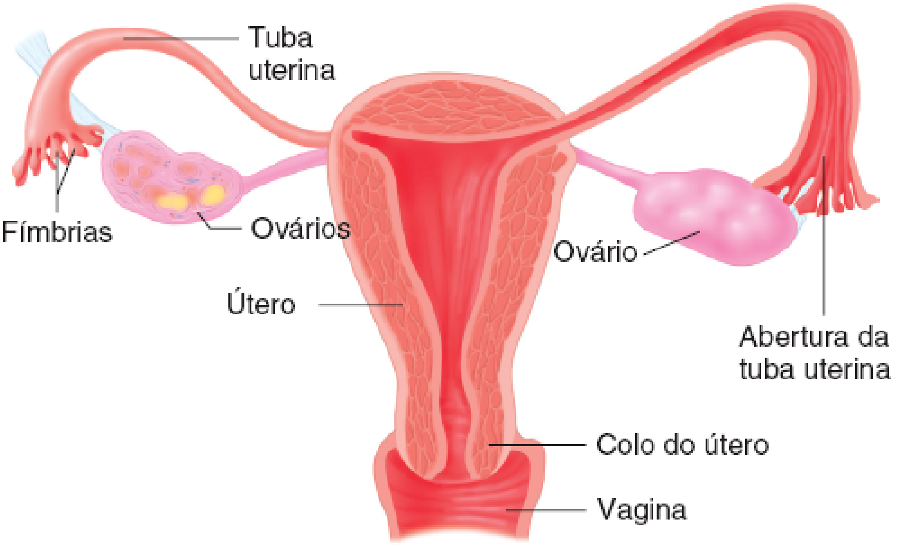


Figura 17.17 Vista frontal de corte à direita (lado esquerdo do corpo), mostrando a continuidade entre os órgãos do sistema ductal reprodutor feminino – as tubas uterinas, o útero e a vagina.

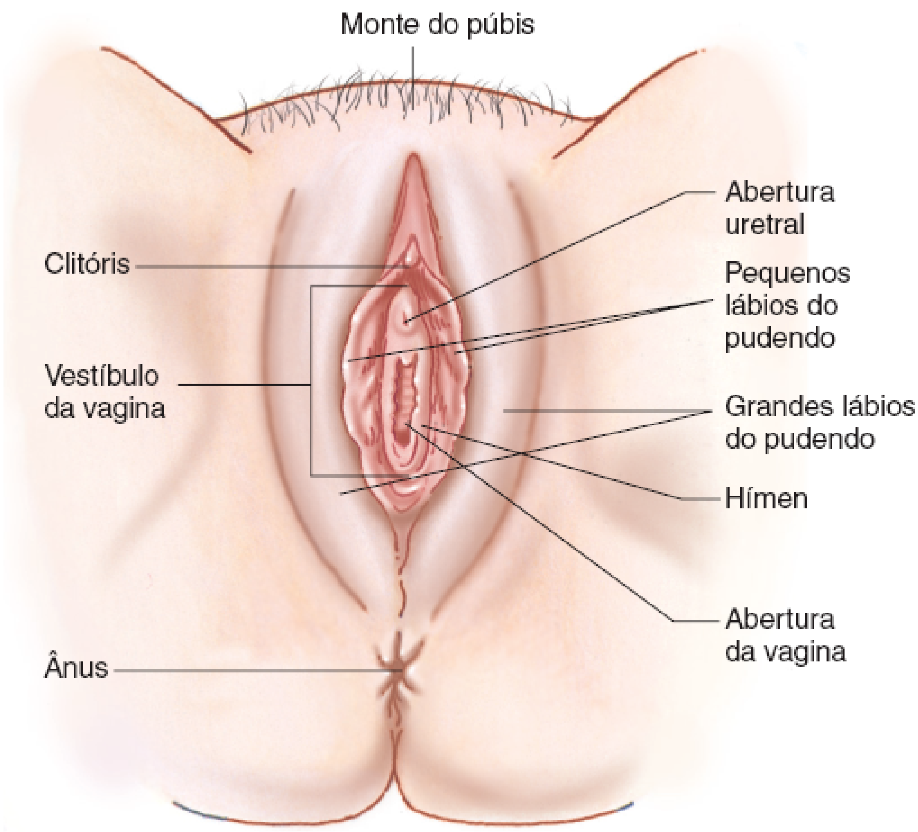


Figura 17.18 Genitália feminina externa.

Os ovários são órgãos do tamanho de uma amêndoa, localizados na cavidade pélvica superior, um de cada lado do útero. As extremidades das tubas uterinas não estão diretamente fixadas aos ovários, porém se abrem na cavidade abdominal, próximo a eles. A abertura de cada tuba uterina tem a forma de um funil e é circundada por projeções digitiformes longas (as **fímbrias**) revestidas por epitélio ciliado. As outras extremidades das tubas uterinas estão fixadas ao útero e abrem-se diretamente em sua cavidade. O **útero** é um órgão muscular oco, de paredes espessas, localizado entre a bexiga e o reto. É fonte do fluxo menstrual e local onde o feto se desenvolve durante a gestação. A parte inferior do útero é o **colo do útero**. Uma pequena abertura no colo do útero leva à **vagina**, canal que se estende do útero até o exterior.

A **genitália externa feminina** (**Figura 17.18**) é constituída pelo monte do púbis, pequenos e grandes lábios do pudendo, clitóris, vestíbulo da vagina e glândulas vestibulares. O termo **vulva** é outro nome para ser referir a todas essas estruturas. O monte do púbis é a proeminência gordurosa arredondada sobre a junção dos ossos púbicos. Os grandes lábios do pudendo, homólogos femininos do escroto, são duas pregas cutâneas proeminentes que formam os lábios externos do pudendo. (Os termos *homólogo* e *análogo* significam que as duas estruturas derivam embriologicamente da mesma fonte [ver Figuras 17.2 e 17.3] e/ou desempenham funções similares.) Os pequenos lábios do pudendo são pequenas pregas cutâneas localizadas entre os grandes lábios. Eles circundam as aberturas uretral e vaginal, e a área assim englobada é denominada vestíbulo da vagina, no qual se

abrem as glândulas secretoras. A abertura vaginal situa-se atrás da abertura da uretra. Existe uma prega fina de membrana mucosa, o **hímen**, que se sobrepõe parcialmente à abertura da vagina. O **clitóris**, homólogo feminino do pênis, é uma estrutura erétil localizada no alto da vulva.

17.13 Funções ovarianas

À semelhança do testículo, o ovário desempenha várias funções: (1) **ovogênese**, a produção de gametas durante o período fetal; (2) maturação do ovócito; (3) expulsão do ovócito maduro (ovulação); e (4) secreção dos hormônios esteroides sexuais femininos (estrogênio e progesterona), bem como o hormônio proteico inibina. Antes da ovulação, a maturação do ovócito e as funções endócrinas do ovário ocorrem em uma única estrutura, o folículo. Depois da ovulação, o folículo, agora sem um óvulo, diferencia-se no corpo lúteo, cujas funções são descritas mais adiante.

Ovogênese

Ao nascimento, os ovários contêm um total estimado de 2 a 4 milhões de óvulos, e não há formação de nenhum óvulo novo depois do nascimento. Apenas alguns, talvez 400, sofrerão ovulação durante a vida da mulher. Todos os outros sofrem degeneração em algum ponto de seu desenvolvimento, de modo que poucos (talvez nenhum) permanecem por ocasião dos aproximadamente 50 anos de idade da mulher. Um dos resultados desse padrão de desenvolvimento é o fato de que os óvulos que sofrem ovulação em torno dos 50 anos de idade são 35 a 40 anos mais velhos do que aqueles cuja ovulação ocorreu logo após a puberdade. É possível que certos defeitos cromossômicos mais comuns entre crianças nascidas de mulheres de idade mais avançada sejam o resultado de alterações do envelhecimento do óvulo.

Durante a fase inicial do desenvolvimento fetal, as células germinativas primitivas, ou **ovogônias**, sofrem numerosas divisões mitóticas (**Figura 17.19**). As ovogônias são análogas às espermatogônias dos homens (ver Figura 17.1). Em torno de 7 meses de gestação, as ovogônias fetais cessam sua divisão. A opinião atual é de que, a partir desse momento, não há produção de nenhuma célula germinativa nova.

Durante a vida fetal, todas as ovogônias desenvolvem-se em ovócitos primários (análogos aos espermatócitos primários) que, em seguida, começam a sofrer a primeira divisão meiótica com a replicação de seu DNA. Entretanto, eles não completam a divisão no feto. Por conseguinte, todos os óvulos presentes por ocasião do nascimento consistem em ovócitos primários contendo 46 cromossomos, cada um contendo duas cromátides-irmãs. Diz-se que as células se encontram em um estado de parada meiótica.

Esse estado continua até a puberdade e o início da atividade renovada nos ovários. Com efeito, apenas os ovócitos primários destinados à ovulação completarão a primeira divisão meiótica, visto que ela ocorre imediatamente antes da ovulação. Essa divisão é análoga à do espermatócito primário, e cada célula-filha recebe 23 cromossomos, cada um com duas cromátides. Entretanto, nessa divisão, uma das duas células-filhas, o ovócito secundário, retém praticamente todo o citoplasma. A outra célula-filha, denominada primeiro corpúsculo polar, é muito pequena e não funcional. O ovócito primário, que já está tão grande quanto o óvulo, passa para o ovócito secundário exatamente a metade de seus cromossomos, porém quase todo o seu citoplasma rico em nutrientes.

A segunda divisão meiótica ocorre na tuba uterina *após a ovulação*, porém apenas se o ovócito secundário for fertilizado – ou seja, penetrado por um espermatozoide (ver Figura 17.1). Em consequência dessa segunda divisão meiótica, cada célula-filha recebe 23 cromossomos, cada qual apresentando uma única cromátide. Mais uma vez, uma célula-filha retém quase todo o citoplasma. A outra, o segundo corpúsculo polar, é muito pequena e não funcional. O resultado final da ovogênese é que cada ovócito primário pode produzir apenas um óvulo (ver Figura 17.19). Por outro lado, cada espermatócito primário produz quatro espermatozoides viáveis.

Crescimento folicular

Durante toda a sua vida nos ovários, os óvulos encontram-se em estruturas conhecidas como **folículos**, que começam na forma de **folículos primordiais –** um ovócito primário circundado por uma única camada de células, denominadas **células da granulosa**. Essas células secretam estrogênio, pequenas quantidades de progesterona (imediatamente antes da ovulação) e inibina. O desenvolvimento posterior a partir do estágio de folículo primordial (**Figura 17.20**) caracteriza-se por um aumento no tamanho do ovócito, pela proliferação das células granulosas em múltiplas camadas e pela separação do ovócito das células granulosas internas por uma camada espessa de material, a **zona pelúcida**, secretada pelas células foliculares circundantes. Essa zona contém glicoproteínas que desempenham uma função na ligação do espermatozoide à superfície do óvulo após a ovulação.

Apesar da presença de uma zona pelúcida, a camada interna de células da granulosa permanece estreitamente associada ao ovócito por meio de prolongamentos citoplasmáticos que atravessam a zona pelúcida e formam junções comunicantes com o ovócito. Através dessas junções comunicantes, os nutrientes e os mensageiros químicos passam para o ovócito.

À medida que o folículo cresce por proliferação das células da granulosa, células do tecido conjuntivo que circundam as células granulosas diferenciam-se e formam camadas de células, conhecidas como **teca**, que atuam em conjunto com as células da granulosa na síntese de estrogênio. Pouco depois desse evento, o ovócito primário alcança o seu tamanho máximo (cerca de

115 µm de diâmetro), e um espaço preenchido de líquido, o **antro**, começa a se formar no meio das células da ganulosa, em consequência do líquido que elas secretam.

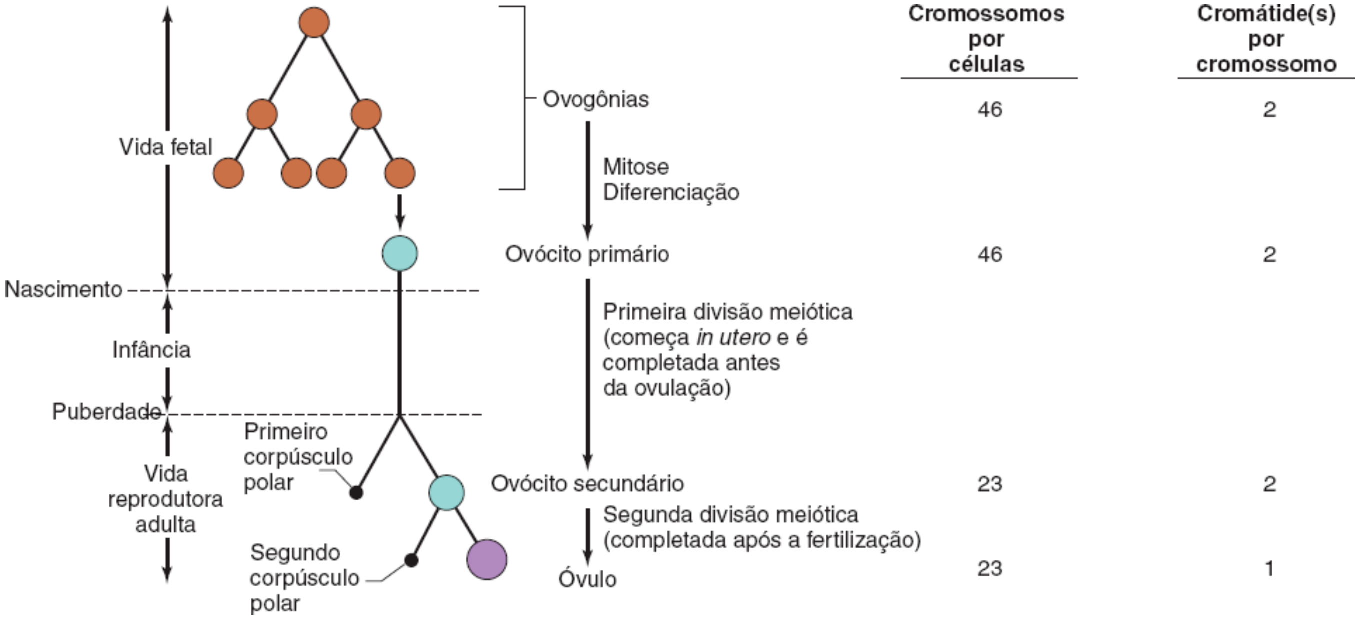


Figura 17.19 Resumo da ovogênese. Compare com o padrão masculino apresentado na Figura 17.10. O ovócito secundário sofre ovulação e só completa sua divisão meiótica se for penetrado (fertilizado) por um espermatozoide. Após a união dos núcleos do óvulo e do espermatozoide para formar uma célula diploide, a estrutura é denominada óvulo fertilizado, ou zigoto. Observe que cada ovócito primário produz apenas um ovócito secundário, que pode produzir apenas um óvulo.

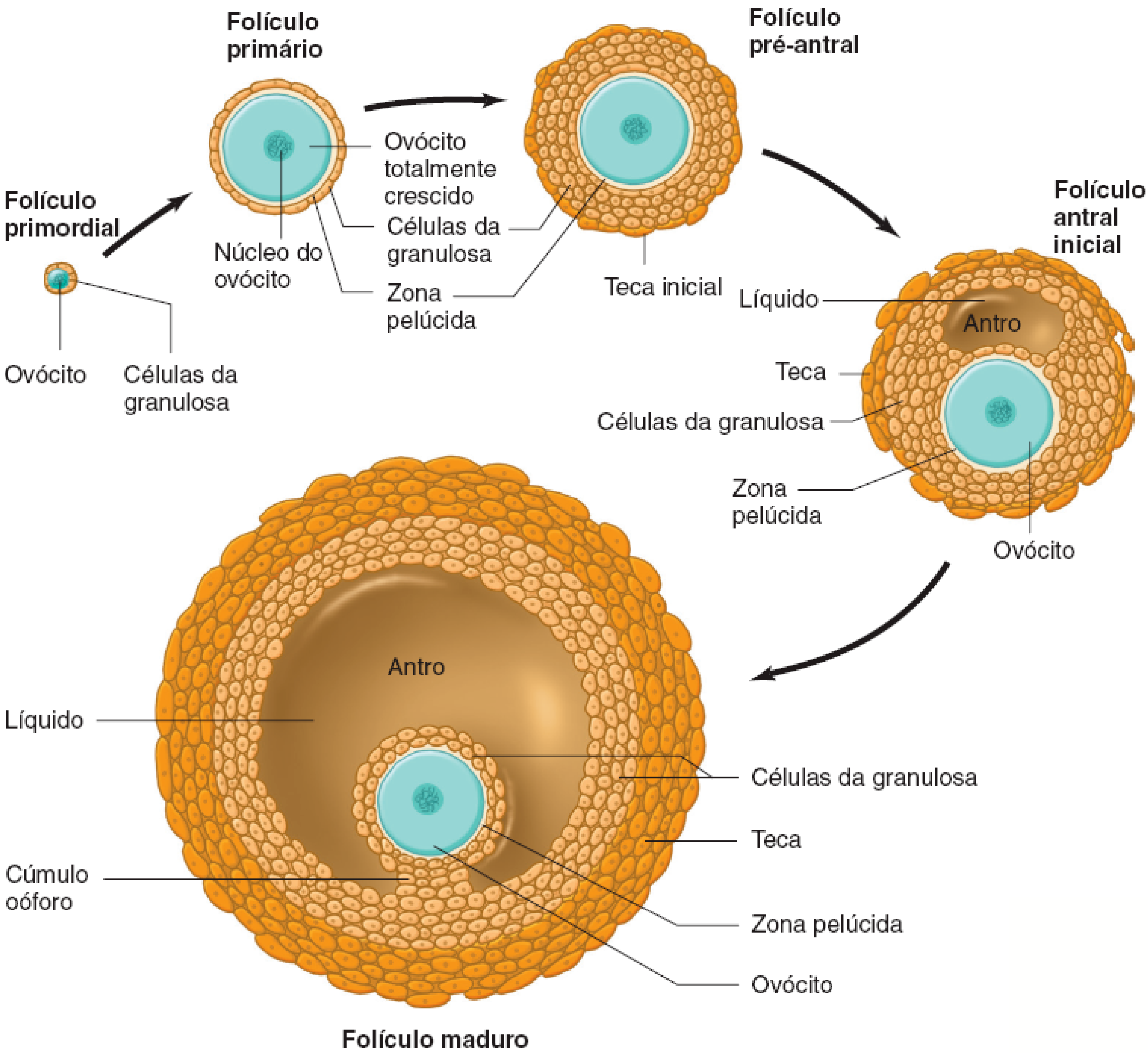


Figura 17.20 Desenvolvimento de um ovócito humano e folículo ovariano. O folículo totalmente maduro mede 1,5 cm de diâmetro. Os vasos sanguíneos não são mostrados.

A progressão de alguns folículos primordiais para os estágios pré-antral e antral inicial (ver Figura 17.20) ocorre durante a lactância e a infância e, em seguida, durante todo o ciclo menstrual. Por conseguinte, embora a maioria dos folículos nos ovários ainda seja primordial, também existe um número quase constante de folículos pré-antrais e antrais iniciais. No início de cada ciclo menstrual, 10 a 25 desses folículos pré-antrais e antrais iniciais começam a se desenvolver em folículos antrais maiores. Cerca de 1 semana após o início do ciclo, ocorre mais um processo de seleção: apenas um dos folículos antrais maiores, o **folículo dominante**, continua se desenvolvendo. O processo exato pelo qual um folículo é selecionado para dominar não é conhecido, porém está provavelmente relacionado com a quantidade de produção local de estrogênio dentro do folículo. (Essa é provavelmente a razão pela qual a estimulação excessiva de mulheres inférteis com injeções de gonadotropina pode resultar na maturação de muitos folículos.) Os folículos não dominantes (em ambos os ovários) que tinham começado a aumentar de tamanho sofrem um processo degenerativo, denominado **atresia** – um exemplo de morte celular programada, ou apoptose. Os óvulos nos folículos em degeneração também morrem.

Entretanto, a atresia não se limita apenas aos folículos antrais, visto que os folículos podem sofrer atresia em qualquer estágio do desenvolvimento. Com efeito, esse processo já está ocorrendo no feto feminino, de modo que os 2 a 4 milhões de folículos e óvulos presentes por ocasião do nascimento representam apenas uma pequena fração dos óvulos presentes em uma fase mais inicial da gestação. Em seguida, a atresia prossegue durante toda a vida pré-puberal, de modo que apenas 200.000 a 400.000 folículos permanecem quando começa a vida reprodutora ativa. Desses folículos, todos, com exceção de cerca de 400, sofrerão atresia durante a vida reprodutora da mulher. Por conseguinte, 99,99% dos folículos ovarianos presentes ao nascimento sofrerão atresia.

O folículo dominante aumenta de tamanho em consequência de um aumento de líquido, causando expansão do antro. Quando isso ocorre, as camadas de células da granulosa que circundam o óvulo formam um montículo, que se projeta dentro do antro e é

denominado **cúmulo oóforo** (ver Figura 17.20). Quando se aproxima o momento da ovulação, o óvulo (um ovócito primário) emerge da parada meiótica e completa a sua primeira divisão meiótica, transformando-se em um ovócito secundário. O cúmulo oóforo separa-se da parede folicular, de modo que ele e o ovócito flutuam livremente no líquido antral. O folículo maduro (também denominado **folículo de Graaf**) torna-se tão grande (com diâmetro de cerca de 1,5 cm) que se projeta para fora da superfície do ovário.

Ocorre ovulação quando as paredes finas do folículo e do ovário sofrem ruptura no local onde são unidas, em consequência da digestão enzimática. O ovócito secundário, circundado por sua zona pelúcida e células da granulosa firmemente aderidas, bem como pelo cúmulo oóforo, é transportado para fora do ovário e sobre a sua superfície pelo líquido antral. Todo esse processo ocorre aproximadamente no dia 14 do ciclo menstrual.

Algumas vezes, dois ou mais folículos alcançam a maturidade, e pode ocorrer ovulação de mais de um óvulo. Essa é a causa mais comum de múltiplos nascimentos. Nesses casos, os irmãos são **gêmeos fraternos (dizigóticos)** não idênticos, visto que os óvulos possuem conjuntos diferentes de genes e são fertilizados por diferentes espermatozoides. Descreveremos mais adiante como os gêmeos idênticos são formados.

Formação do corpo lúteo

Após liberar o líquido antral e o óvulo, o folículo maduro sofre colapso ao redor do antro e passa por uma rápida transformação. As células da granulosa aumentam acentuadamente, e toda a estrutura semelhante a uma glândula assim formada é denominada **corpo lúteo**, que secreta estrogênio, progesterona e inibina. Se o óvulo liberado, que nesse momento encontra-se na tuba uterina, não for fertilizado pela fusão com um espermatozoide, o corpo lúteo alcançará seu desenvolvimento máximo dentro de cerca de 10 dias. Em seguida, sofrerá rápida degeneração por apoptose. Como veremos mais adiante, é a perda da função do corpo lúteo que leva à menstruação e ao início de um novo ciclo menstrual.

Por conseguinte, em termos de função ovariana, o ciclo menstrual pode ser dividido em duas fases, de duração aproximadamente igual, separadas pela ovulação (**Figura 17.21**): (1) a **fase folicular**, durante a qual ocorre desenvolvimento de um folículo maduro e um ovócito secundário; e (2) a **fase lútea**, que começa depois da ovulação e persiste até a morte do corpo lúteo. Como veremos, essas fases ovarianas correlacionam-se com as alterações na aparência do revestimento uterino e as controlam (descritas subsequentemente).

Locais de síntese dos hormônios ovarianos

A síntese dos esteroides gonadais foi introduzida na Figura 17.6 e pode ser resumida da seguinte maneira. O estrogênio (principalmente estradiol e estrona) é sintetizado e liberado no sangue durante a fase folicular, principalmente pelas células da granulosa. Depois da ovulação, o estrogênio é sintetizado e liberado pelo corpo lúteo. A progesterona, o outro hormônio esteroide ovariano importante, é sintetizada e liberada em quantidades muito pequenas pelas células da granulosa e da teca, imediatamente antes da ovulação, porém a sua principal fonte é o corpo lúteo. A inibina é secretada tanto pelas células da granulosa quanto pelo corpo lúteo.

17.14 Controle da função ovariana

Os principais fatores que controlam a função ovariana são análogos aos controles descritos para a função testicular. Constituem um sistema hormonal composto do GnRH, das gonadotropinas da adeno-hipófise, FSH e LH, e dos hormônios sexuais gonadais – estrogênio e progesterona.

À semelhança do homem, toda a sequência de controles depende da secreção pulsátil do GnRH por células neuroendócrinas do hipotálamo. Todavia, na mulher, a frequência e a amplitude desses pulsos modificam-se durante o ciclo menstrual. Além disso, a responsividade tanto da adeno-hipófise ao GnRH como dos ovários ao FSH e ao LH modifica-se durante o ciclo.

Analisaremos em primeiro lugar os padrões das concentrações hormonais no plasma sistêmico durante um ciclo menstrual normal (**Figura 17.22**). (O GnRH não é mostrado, visto que sua concentração no plasma sistêmico não reflete a sua secreção pelo hipotálamo nos vasos sanguíneos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário.) Na Figura 17.22, as linhas são traçados das concentrações diárias médias, ou seja, foi obtida a média dos aumentos e das diminuições durante um único dia a partir da secreção episódica. Por enquanto, ignoraremos tanto a legenda quanto os números dentro dos círculos nessa figura, visto que estamos tratando aqui apenas dos padrões hormonais, não das explicações desses padrões.

O FSH aumenta na parte inicial da fase folicular e, em seguida, diminui uniformemente durante o resto do ciclo, exceto por um pequeno pico na metade dele. O LH é constante durante a maior parte da fase folicular; todavia, em seguida, observa-se um aumento muito pronunciado na metade do ciclo – o **surto de LH** –, cujo pico é alcançado aproximadamente 18 horas *antes* da ovulação. Esse surto é seguido de uma rápida diminuição e, em seguida, de um declínio adicional lento durante a fase lútea.

Após permanecer bastante baixo e estável durante a primeira semana, a concentração plasmática de estrogênio aumenta rapidamente durante a segunda semana, à medida que o folículo ovariano dominante cresce e secreta maiores quantidades de estrogênio. Em seguida, o estrogênio começa a diminuir pouco antes que o LH alcance seu pico. Isso é seguido de um segundo aumento, devido à secreção pelo corpo lúteo, e, por fim, de uma rápida diminuição nos últimos dias do ciclo. Os ovários liberam

quantidades muito pequenas de progesterona durante a fase folicular até imediatamente antes da ovulação. Pouco depois da ovulação, o corpo lúteo em desenvolvimento começa a liberar grandes quantidades de progesterona; a partir desse momento, o padrão da progesterona assemelha-se ao do estrogênio.

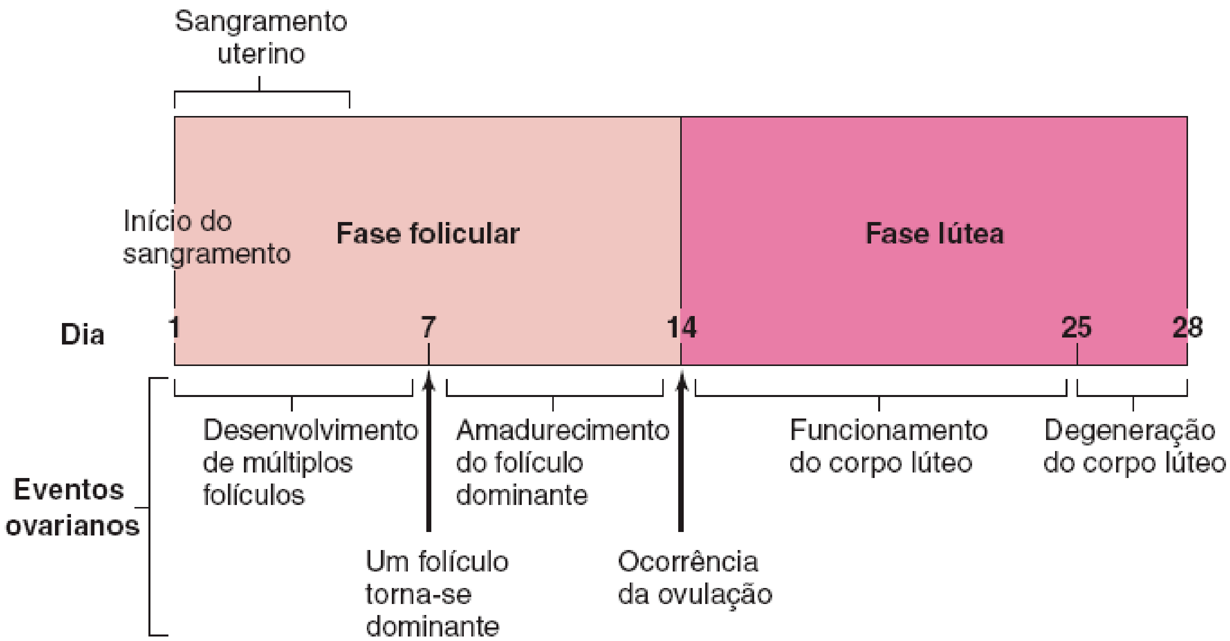


Figura 17.21 Resumo dos eventos ovarianos durante um ciclo menstrual (se não ocorrer fertilização). O primeiro dia do ciclo é assim denominado em virtude de um evento uterino – o início do sangramento –, embora sejam usados eventos ovarianos para descrever as fases do ciclo.

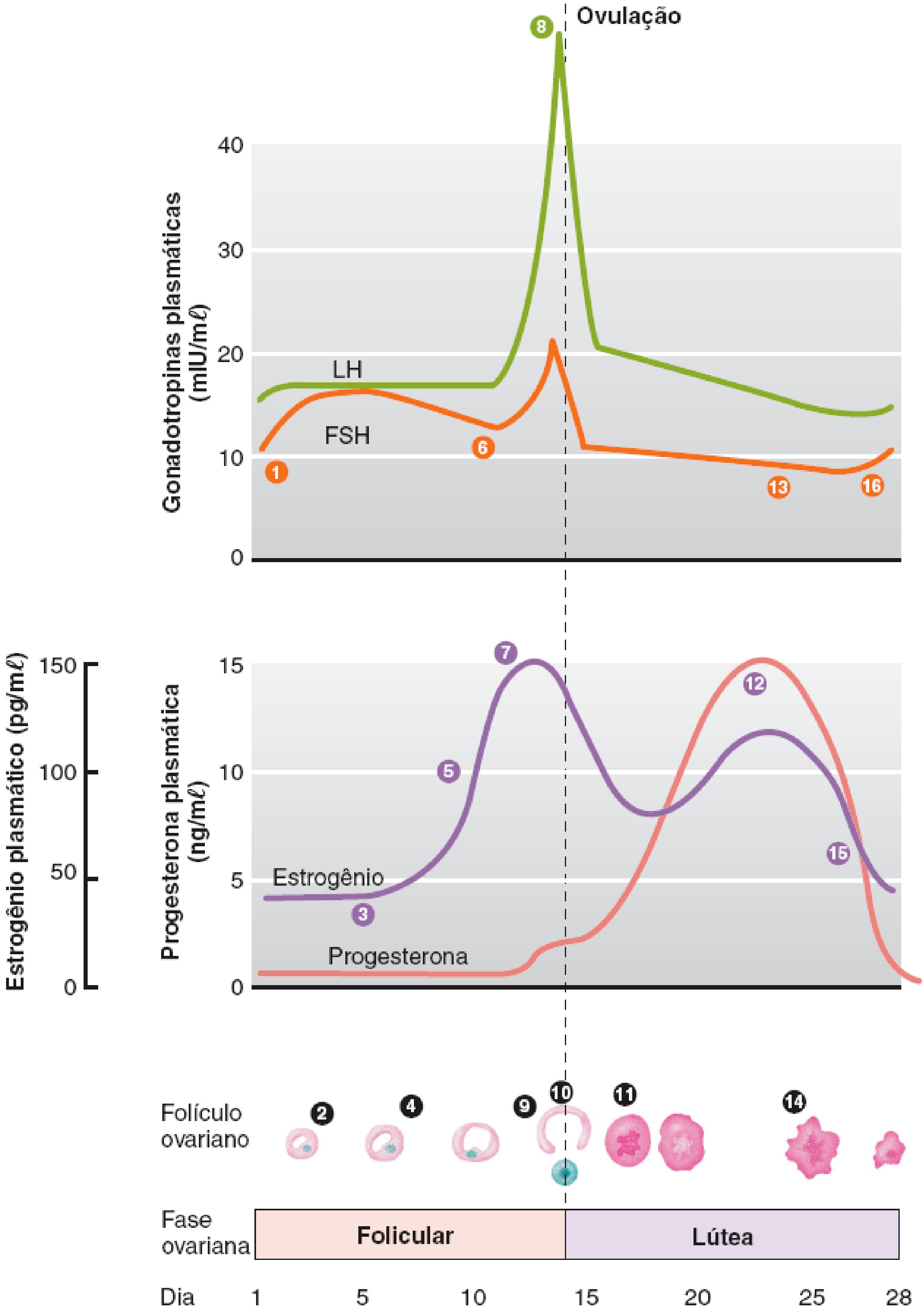


Figura 17.22 Resumo das concentrações plasmáticas sistêmicas dos hormônios e dos eventos ovarianos durante o ciclo menstrual. Os eventos marcados com números dentro de círculos são descritos posteriormente no texto e estão listados aqui para fornecer um resumo. As setas nesta legenda indicam a existência de causalidade. (1) A secreção de FSH e de LH aumenta (visto que a concentração plasmática de estrogênio está baixa e exerce pouca retroalimentação negativa). → (2) Múltiplos folículos antrais começam a aumentar de tamanho e a secretar estrogênio. → (3) A concentração plasmática de estrogênio começa a aumentar. (4) Um folículo torna-se dominante e secreta quantidades muito grandes de estrogênio. → (5) A concentração plasmática de estrogênio aumenta acentuadamente. → (6) A secreção de FSH e a sua concentração plasmática diminuem, causando atresia dos folículos dominantes; todavia, em seguida, (7) o aumento do estrogênio plasmático exerce uma retroalimentação "positiva" sobre a secreção de gonadotropinas. → (8) Um surto de LH é desencadeado. → (9) O óvulo completa sua primeira divisão meiótica e sua maturação citoplasmática, enquanto o folículo secreta menos quantidade de estrogênio, acompanhado de alguma quantidade de progesterona, (10) ocorre ovulação, e (11) forma-se o corpo lúteo, que começa a secretar grandes quantidades de estrogênio e de progesterona. → (12) Os níveis plasmáticos de estrogênio e de progesterona aumentam. → (13) A secreção de FSH e a de LH são inibidas, e suas concentrações plasmáticas diminuem. (14) O corpo lúteo começa a

sofrer degeneração, e a sua secreção hormonal diminui. → 15 As concentrações plasmáticas de estrogênio e de progesterona diminuem. → 16 A secreção de FSH e a de LH começam a aumentar, e inicia-se um novo ciclo (voltando para 1).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- (1) Por que as concentrações plasmáticas de FSH aumentam no final da fase lútea? (2) Que evento de ocorrência natural poderia resgatar o corpo lúteo e impedir o início de sua degeneração na metade da fase lútea?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A Figura 17.22 não mostra a concentração plasmática de inibina. Seu padrão assemelha-se ao do estrogênio: A inibina aumenta durante a fase folicular tardia, permanece elevada durante a fase lútea e, em seguida, diminui à medida que o corpo lúteo sofre degeneração.

A discussão que se segue explicará como essas alterações hormonais estão inter-relacionadas para produzir um padrão de autociclagem. Os números na Figura 17.22 são referências para o texto. Os efeitos de retroalimentação dos hormônios ovarianos a serem descritos no texto estão resumidos para referência no **Quadro 17.4**.

Desenvolvimento do folículo e síntese de estrogênio durante as fases foliculares inicial e média

Antes de iniciar esta seção, convém ver a Figura 17.20 para analisar a estrutura dos folículos em desenvolvimento. Existe sempre um certo número de folículos pré-antrais e antrais iniciais no ovário entre a puberdade e a menopausa. O desenvolvimento posterior do folículo além desses estágios exige a estimulação pelo FSH. Antes da puberdade, a concentração plasmática de FSH é demasiado baixa para induzir esse desenvolvimento. Essa situação muda durante a puberdade, e os ciclos menstruais começam. O aumento da secreção de FSH que ocorre quando um ciclo termina e o ciclo seguinte começa (números 16 a 1 na Figura 17.22) fornece essa estimulação, e observa-se o aumento de tamanho de um grupo de folículos pré-antrais e antrais iniciais 2. O aumento do FSH no final do ciclo (16 a 1) se deve à liberação da inibição por retroalimentação negativa, graças à diminuição da progesterona, do estrogênio e da inibina do corpo lúteo em degeneração.

Quadro 17.4	Resumo dos principais efeitos de retroalimentação do estrogênio, da progesterona e da inibina.
O estrogênio, presente em baixas concentrações plasmáticas, induz a secreção de menos FSH e LH pela adeno-hipófise em resposta ao GnRH e também inibe os neurônios hipotalâmicos que secretam GnRH. *Resultado:* inibição da secreção de FSH e de LH por retroalimentação negativa durante as fases foliculares inicial e média.	
A inibina atua sobre a hipófise para inibir a secreção de FSH. *Resultado:* inibição da secreção de FSH por retroalimentação negativa.	
O estrogênio, quando aumenta acentuadamente, induz a secreção de mais LH e FSH pela adeno-hipófise em resposta ao GnRH. O estrogênio também estimula os neurônios hipotalâmicos que secretam GnRH. *Resultado:* estimulação do surto de LH por retroalimentação positiva, o que desencadeia a ovulação.	
Na presença de estrogênio, as concentrações plasmáticas elevadas de progesterona inibem os neurônios hipotalâmicos que secretam GnRH. *Resultado:* inibição da secreção de FSH e de LH por retroalimentação negativa e prevenção dos surtos de LH durante a fase lútea e a gravidez.	

Durante aproximadamente a semana seguinte, ocorre uma divisão de trabalho entre as ações do FSH e do LH sobre os folículos: o FSH atua sobre as células da granulosa, enquanto o LH exerce sua ação sobre as células da teca. A razão disso é que, nesse ponto do ciclo, as células da granulosa possuem receptores de FSH, mas carecem de receptores de LH, enquanto a situação é exatamente o inverso para as células da teca. O FSH estimula a multiplicação das células da granulosa, que produzem estrogênio, além de estimular também o aumento do antro. Parte do estrogênio produzido difunde-se para o sangue e mantém uma concentração plasmática relativamente estável 3. O estrogênio também atua como agente parácrino ou autócrino dentro do folículo, onde, juntamente com o FSH e fatores de crescimento, estimula a proliferação das células da granulosa, o que aumenta ainda mais a produção de estrogênio.

Entretanto, as células da granulosa necessitam de ajuda para produzir estrogênio, visto que apresentam uma deficiência das enzimas necessárias para produzir os precursores androgênicos do estrogênio (ver Figura 17.6). As células da granulosa são auxiliadas pelas células tecais. Como mostra a **Figura 17.23**, o LH atua sobre as células da teca, estimulando-as não apenas a proliferar, mas também a sintetizar androgênios. Os androgênios difundem-se para dentro das células da granulosa e são convertidos em estrogênio pela aromatase. Por conseguinte, a secreção de estrogênio pelas células da granulosa exige a atuação de ambos os tipos de células foliculares e de ambas as gonadotropinas hipofisárias.

Neste momento, é interessante ressaltar as semelhanças que os dois tipos de células foliculares possuem com as células dos testículos durante esse período do ciclo. A célula granulosa assemelha-se à célula de Sertoli, visto que ela controla o microambiente no qual a célula germinativa se desenvolve e amadurece, e é estimulada tanto pelo FSH quanto pelo principal hormônio sexual gonadal. A célula da teca assemelha-se à célula de Leydig, visto que produz principalmente androgênios e é estimulada pelo LH. Isso faz sentido se considerarmos que os testículos e os ovários originam-se da mesma estrutura embrionária (ver Figura 17.2).

No início da segunda semana, um folículo já se tornou dominante (número 4 na Figura 17.22), e os outros folículos em desenvolvimento sofrem degeneração. A razão disso é que, como mostra a Figura 17.22, a concentração plasmática de FSH, um fator crucial necessário para a sobrevida das células foliculares, começa a diminuir, e não há mais FSH suficiente para impedir o processo de atresia. Embora não se saiba precisamente como um folículo específico é selecionado para se tornar dominante, existem várias razões pelas quais tal folículo, tendo adquirido uma vantagem inicial, é capaz de continuar seu processo de maturação. Em primeiro lugar, suas células da granulosa alcançaram uma sensibilidade maior ao FSH, graças ao número aumentado de receptores de FSH. Em segundo lugar, essas células da granulosa começam agora a ser estimuladas não apenas pelo FSH, mas também pelo LH. Na seção anterior, ressaltamos o fato de que, durante aproximadamente primeira semana da fase folicular, o LH atua apenas sobre as células tecais. Com a maturação do folículo dominante, essa situação se modifica, e os receptores de LH, induzidos pelo FSH, também começam a aparecer em grandes números nas células da granulosa. O aumento do estrogênio local dentro do folículo resulta desses fatores.

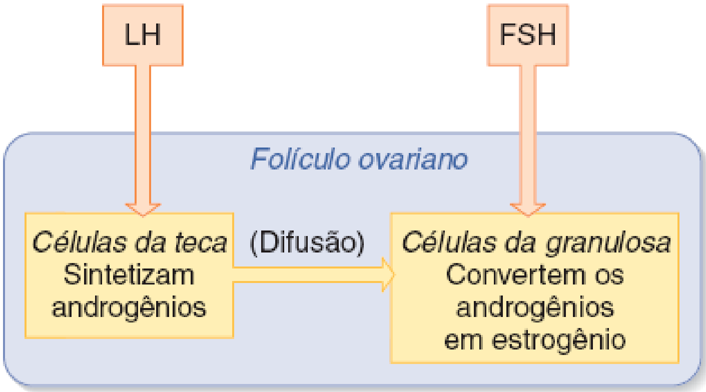


Figura 17.23 Controle da síntese de estrogênio durante as fases foliculares inicial e média. (O principal androgênio secretado pelas células tecais é a androstenediona.) O androgênio que se difunde da teca para as células da granulosa atravessa a membrana basal (não mostrada).

Nesse estágio, o folículo dominante começa a secretar estrogênio em quantidade suficiente para que a concentração plasmática desse esteroide comece a aumentar 5. Podemos agora explicar por que a concentração plasmática de FSH começa a diminuir nessa ocasião. O estrogênio, nessas concentrações ainda relativamente baixas, está exercendo uma inibição por *retroalimentação negativa* sobre a secreção de gonadotropinas (Quadro 17.4 e **Figura 17.24**). Um importante local de ação do estrogênio é a adeno-hipófise, onde ele diminui a quantidade secretada de FSH e de LH em resposta a qualquer quantidade determinada de GnRH. O estrogênio também atua sobre o hipotálamo para diminuir a amplitude dos pulsos de GnRH e, portanto, a quantidade total de GnRH secretada durante qualquer período.

Conforme esperado a partir dessa retroalimentação negativa, a concentração plasmática de FSH (e, em menor grau, a de LH) começa a diminuir, em consequência da concentração crescente de estrogênio à medida que a fase folicular prossegue (6 na Figura 17.22). A razão pela qual o FSH diminui mais do que o LH, é que as células da granulosa também secretam inibina, que, conforme observado no homem, inibe principalmente a secreção de FSH (ver Figura 17.24).

Surto de LH e ovulação

O efeito inibitório do estrogênio sobre a secreção de gonadotropinas ocorre quando a concentração plasmática de estrogênio está relativamente baixa, conforme observado durante as fases foliculares inicial e média. Em contrapartida, as concentrações plasmáticas crescentes de estrogênio durante 1 a 2 dias, como as que ocorrem durante o pico de estrogênio da fase folicular final (7 na Figura 17.22), atuam sobre a adeno-hipófise, aumentando a sensibilidade das células que liberam gonadotropinas ao GnRH (Quadro 17.4 e **Figura 17.25**), e também estimulam a liberação de GnRH do hipotálamo. O aumento da liberação de GnRH induzido pelo estrogênio pode ser mediado pela ativação de neurônios de kisspeptina no hipotálamo, conforme descrito anteriormente neste capítulo. A estimulação da liberação de gonadotropinas pelo estrogênio fornece um exemplo particularmente importante de *retroalimentação positiva* nos sistemas de controle fisiológicos, e os ciclos menstruais e a ovulação normais não ocorreriam sem ela.

O resultado é que os níveis rapidamente crescentes de estrogênio levam ao surto de LH (5 8 na Figura 17.22). Como mostra o número 9 da Figura 17.22, ocorre também um aumento do FSH e da progesterona por ocasião do surto de LH.

O surto de LH na metade do ciclo constitui o principal evento que induz a ovulação. A concentração plasmática elevada de LH atua sobre as células da granulosa, causando os eventos apresentados no **Quadro 17.5**, os quais culminam na ovulação ⓾, conforme indicado pela linha vertical tracejada na Figura 17.22.

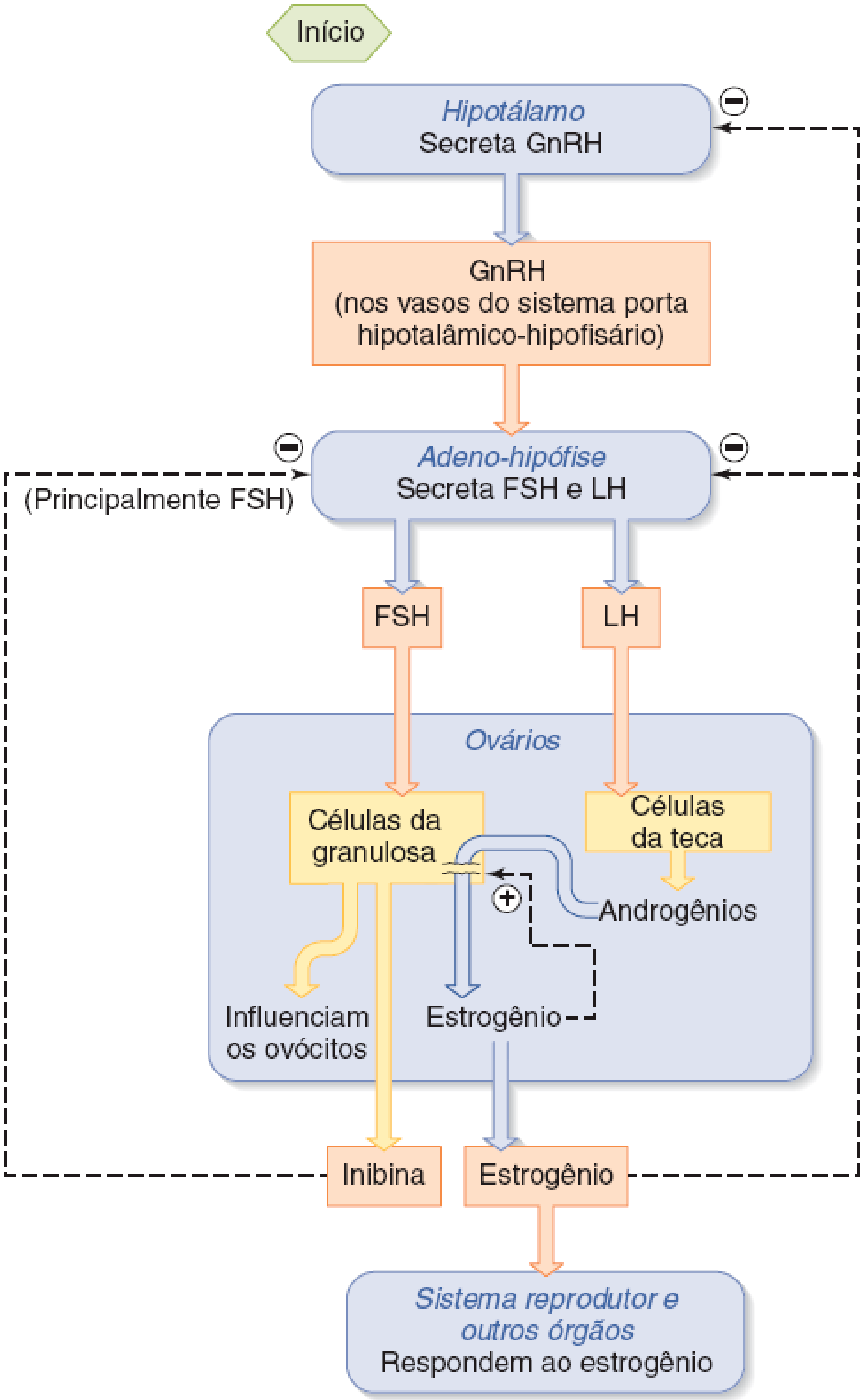


Figura 17.24 Resumo do controle hormonal da função ovariana durante as fases foliculares inicial e média. Compare com o padrão análogo observado no homem (ver Figura 17.14). A inibina é um hormônio proteico que inibe a secreção de FSH. As setas onduladas e tracejadas nas células da granulosa indicam a conversão dos androgênios em estrogênio nessas células, como mostra a Figura 17.23. A linha tracejada com uma seta dentro dos ovários indica que o estrogênio aumenta a função das células da granulosa (retroalimentação positiva local).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Uma mulher de 30 anos de idade não está apresentando ciclos menstruais nos últimos meses e seu teste de gravidez foi negativo. As concentrações plasmáticas de FSH e de LH estão elevadas, enquanto as concentrações plasmáticas de estrogênio estão baixas. Qual é a causa provável da ausência de menstruação?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A função das células da granulosa na mediação dos efeitos do surto de LH é a última na série de funções dessas células descritas neste capítulo. Todas essas funções estão resumidas no **Quadro 17.6**. O surto de LH alcança seu pico e começa a

declinar imediatamente quando ocorre a ovulação. Embora o sinal preciso para interromper o surto do LH não seja conhecido, ele pode se dever a uma retroalimentação negativa do pequeno aumento da progesterona, descrito anteriormente (ver Figura 17.22), bem como à infrarregulação dos receptores de LH no folículo dominante do ovário, reduzindo, assim, a retroalimentação positiva induzida pelo estrogênio.

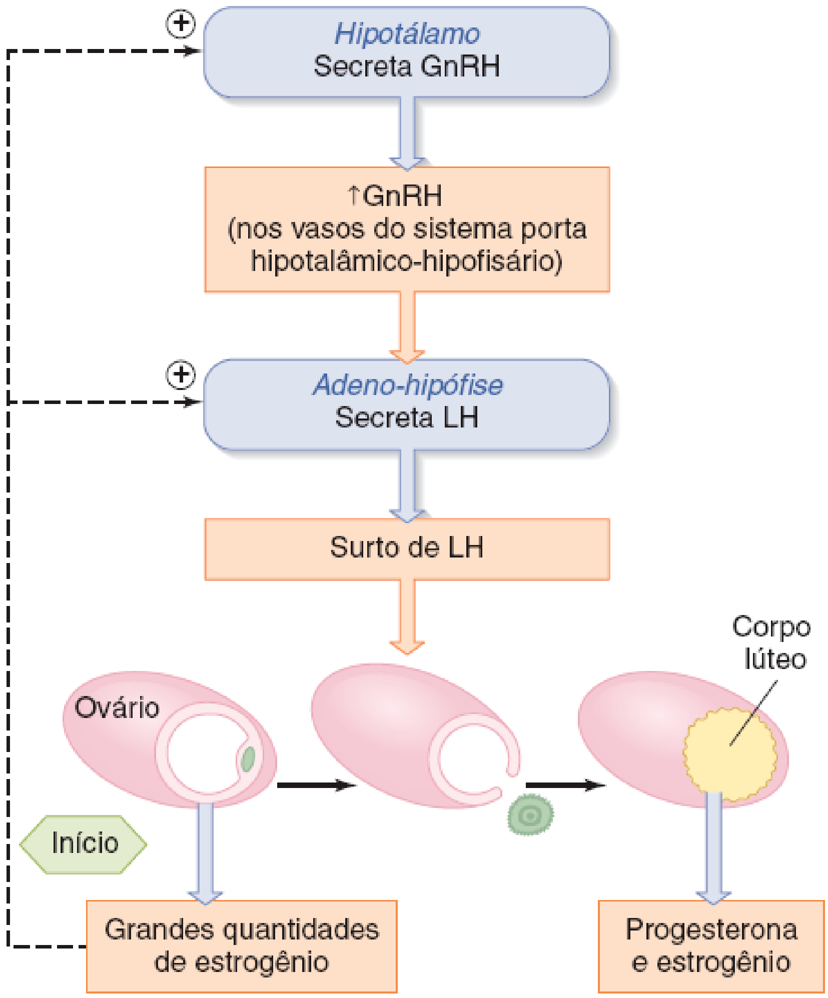


Figura 17.25 Na fase folicular tardia, o folículo dominante secreta grandes quantidades de estrogênio, que atua sobre a adeno-hipófise e o hipotálamo, causando um surto de LH. Em seguida, o aumento do LH plasmático desencadeia tanto a ovulação quanto a formação do corpo lúteo. Essas ações do LH são mediadas pelas células da granulosa.

Quadro 17.5	Sequência de efeitos do surto de LH sobre a função ovariana.
1.	O ovócito primário completa sua primeira divisão meiótica e sofre alterações citoplasmáticas que preparam o óvulo para a sua implantação se houver fertilização. Esses efeitos do LH sobre o ovócito são mediados por mensageiros liberados pelas células da granulosa em resposta ao LH
2.	O tamanho do antro (volume de líquido) e o fluxo sanguíneo para o folículo aumentam acentuadamente
3.	As células da granulosa começam a liberar progesterona e a diminuir a liberação de estrogênio, o que é responsável pela diminuição da concentração plasmática de estrogênio na metade do ciclo e pela pequena elevação da concentração plasmática de progesterona imediatamente antes da ovulação
4.	As enzimas e as prostaglandinas, sintetizadas pelas células da granulosa, degradam as membranas folículo-ovarianas. Essas membranas enfraquecidas sofrem ruptura, possibilitando o transporte do ovócito e de suas células granulosas circundantes para a superfície do ovário
5.	As células granulosas remanescentes do folículo que sofreu ruptura (juntamente com as células tecais desse folículo) são transformadas no corpo lúteo, que começa a liberar progesterona e estrogênio

Quadro 17.6	Funções das células da granulosa.
Nutrem o ovócito	
Secretam mensageiros químicos que influenciam o ovócito e as células da teca	
Secretam líquido antral	

Constituem o local de ação do estrogênio e do FSH no controle do desenvolvimento do folículo durante as fases foliculares inicial e média
Expressam a aromatase, que converte o androgênio (das células tecais) em estrogênio
Secretam a inibina, que inibe a secreção de FSH por meio de uma ação sobre a hipófise
Constituem o local de ação para a indução de alterações pelo LH no ovócito e no folículo, culminando na ovulação e na transformação do corpo lúteo

Fase lútea

O surto de LH não apenas induz a ovulação pelo folículo maduro como também estimula as reações que transformam as células da granulosa e tecais remanescentes desse folículo em um corpo lúteo (11 na Figura 17.22). Uma concentração baixa, porém adequada, de LH mantém a função do corpo lúteo por cerca de 14 dias.

Durante sua curta vida na mulher não grávida, o corpo lúteo secreta grandes quantidades de progesterona e estrogênio 12, bem como inibina. Na presença de estrogênio, a concentração plasmática elevada de progesterona provoca uma diminuição na secreção das gonadotroprinas pela hipófise. Ela provavelmente exerce esse efeito ao atuar sobre o hipotálamo, *suprimindo* a secreção pulsátil de GnRH. A progesterona também impede qualquer surto de LH durante a primeira metade da fase lútea, apesar das concentrações elevadas de estrogênio nessa ocasião. O aumento na concentração plasmática de inibina durante a fase lútea também contribui para a supressão da secreção de FSH. Por conseguinte, durante a fase lútea do ciclo, as concentrações plasmáticas das gonadotropinas estão muito baixas 13. A **Figura 17.26** fornece um resumo da supressão das gonadotropinas na fase lútea por retroalimentação.

O corpo lúteo possui uma vida limitada na ausência de um aumento na secreção de gonadotropinas. Se não ocorrer gravidez, o corpo lúteo sofrerá degradação dentro de 2 semanas 14. Com a degeneração do corpo lúteo, as concentrações plasmáticas de progesterona e estrogênio diminuem 15. A secreção de FSH e de LH (e, provavelmente também de GnRH) aumenta (16 e 1) em consequência de sua liberação dos efeitos inibitórios das concentrações elevadas de hormônios ovarianos. Em seguida, o ciclo recomeça.

Isso completa a descrição do controle da função ovariana durante um ciclo menstrual típico. Convém ressaltar que, apesar de o hipotálamo e a adeno-hipófise serem componentes essenciais, os eventos que ocorrem dentro do *ovário* constituem as fontes reais do momento propício para a ocorrência do ciclo. Quando o ovário secreta estrogênio em quantidades suficientes, o surto de LH é induzido, o que, por sua vez, causa ovulação. Quando o corpo lúteo degenera, a diminuição na secreção hormonal possibilita um aumento das concentrações de gonadotropinas suficiente para promover o crescimento de outro grupo de folículos. Isso ilustra que os eventos ovarianos, por meio de retroalimentação hormonal, controlam o hipotálamo e a adeno-hipófise.

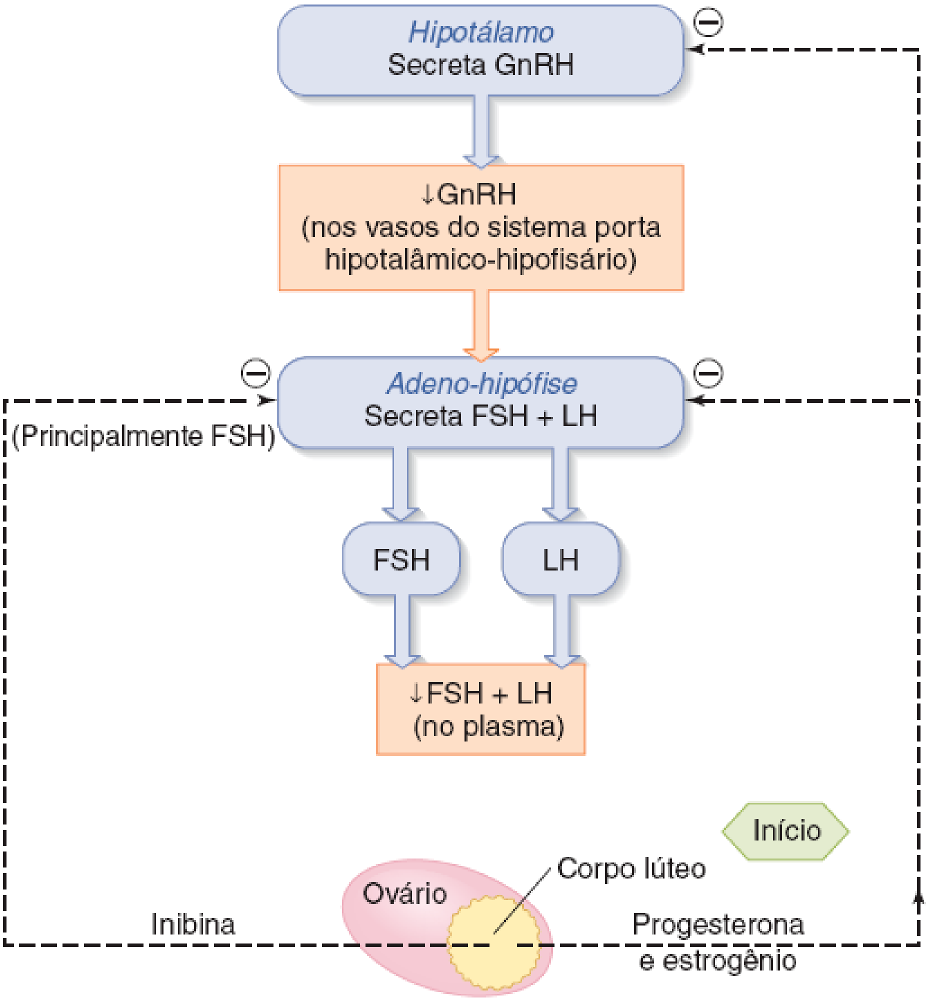


Figura 17.26 Supressão do FSH e de LH durante a fase lútea. Se não houver implantação de um concepto em desenvolvimento e a hCG não aparecer no sangue, o corpo lúteo morre, a progesterona e o estrogênio diminuem, ocorre menstruação e o ciclo menstrual seguinte começa.

17.15 Alterações uterinas no ciclo menstrual

As fases do ciclo menstrual também podem ser descritas em termos de eventos uterinos (Figura 17.27). O dia 1 é o primeiro dia do fluxo menstrual, e toda a duração da menstruação é conhecida como **fase menstrual** (em geral, cerca de 3 a 5 dias em um ciclo típico de 28 dias). Durante esse período, o revestimento epitelial do útero – o **endométrio** – sofre degeneração, resultando no fluxo menstrual. Em seguida, o fluxo menstrual cessa, e o endométrio começa a se espessar à medida que regenera sob a influência do estrogênio. Esse período de crescimento, denominado **fase proliferativa**, tem uma duração aproximada de 10 dias entre a cessação da menstruação e a ocorrência da ovulação. Logo após a ovulação, sob a influência da progesterona e do estrogênio do corpo lúteo, o endométrio começa a secretar glicogênio no epitélio glandular, seguido de glicoproteínas e mucopolissacarídios. A parte do ciclo menstrual entre a ovulação e o início da menstruação seguinte é denominada **fase secretora**. Como mostra a Figura 17.27, a fase folicular ovariana inclui as fases menstrual e proliferativa uterinas, enquanto a fase lútea ovariana corresponde à fase secretora uterina.

As alterações uterinas durante um ciclo menstrual são produzidas por alterações nas concentrações plasmáticas de estrogênio e progesterona secretados pelos ovários (ver Figura 17.22). Durante a fase proliferativa, a concentração plasmática crescente de estrogênio estimula o crescimento tanto do endométrio quanto do músculo liso uterino subjacente (denominado **miométrio**). Além disso, induz a síntese de receptores de progesterona nas células endometriais. Em seguida, após a ovulação e a formação do corpo lúteo (durante a fase secretora), a progesterona atua sobre esse endométrio preparado por estrogênio a fim de convertê-lo em um tecido ativamente secretor. As glândulas endometriais tornam-se espiraladas e repletas de glicogênio, os vasos sanguíneos tornam-se mais numerosos, enzimas acumulam-se nas glândulas e no tecido conjuntivo. Essas alterações são essenciais para que o endométrio se transforme em um ambiente hospitaleiro para a implantação e a nutrição do embrião em desenvolvimento.

A progesterona também inibe as contrações do miométrio, em grande parte ao se opor às ações estimulantes do estrogênio e das prostaglandinas produzidas localmente. Isso é muito importante para assegurar que um óvulo fertilizado, ao chegar ao útero, possa ser implantado com segurança. A quiescência uterina é mantida pela progesterona durante toda gestação e é essencial para evitar um parto prematuro.

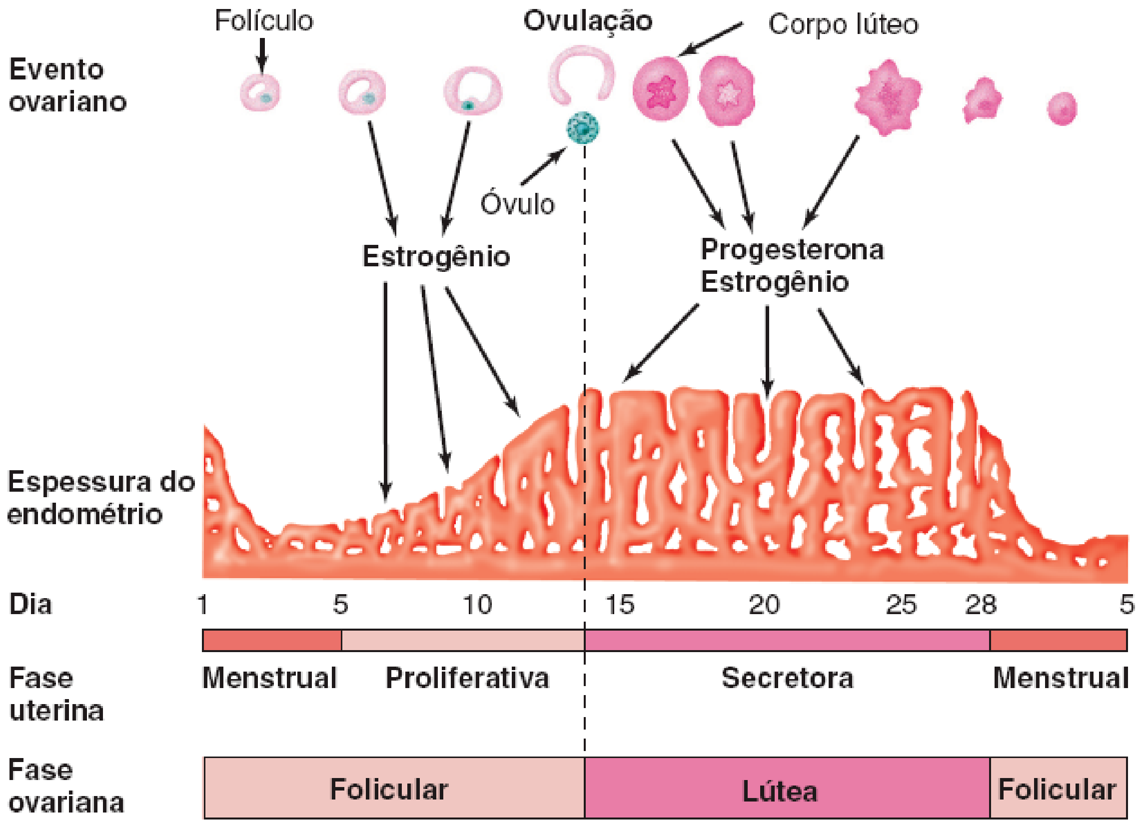


Figura 17.27 Relações entre as alterações ovarianas e uterinas durante o ciclo menstrual. Consultar a Figura 17.22 para as alterações hormonais específicas.

O estrogênio e a progesterona também exercem efeitos importantes sobre a secreção de muco pelo colo do útero. Sob a influência do estrogênio apenas, esse muco é abundante, claro e aquoso. Todas essas características são mais pronunciadas por ocasião da ovulação e permitem que os espermatozoides depositados na vagina possam se mover com mais facilidade através do muco em seus trajetos até o útero e as tubas uterinas. Em contrapartida, a progesterona, que está presente em concentrações significativas apenas depois da ovulação, faz com que o muco se torne espesso e viscoso – transformando-o, em essência, em um “tampão” que impede a entrada, no útero, de bactérias provenientes da vagina. O bloqueio antibacteriano protege o útero e o embrião, caso tenha ocorrido fertilização.

A diminuição das concentrações plasmáticas de progesterona e estrogênio que resulta da degeneração do corpo lúteo priva o endométrio altamente desenvolvido de seu suporte hormonal e leva à menstruação. O primeiro evento consiste em constrição dos vasos sanguíneos uterinos, o que leva a uma diminuição do suprimento de oxigênio e de nutrientes para as células endoteliais. A desintegração começa em todo o revestimento, exceto por uma camada subjacente fina, que regenerará o endométrio no ciclo seguinte. Além disso, o músculo liso uterino começa a sofrer contrações rítmicas.

Tanto a vasoconstrição quanto as contrações uterinas são mediadas por prostaglandinas produzidas pelo endométrio em resposta à diminuição das concentrações plasmáticas de estrogênio e de progesterona. A principal causa das cólicas menstruais, a ***dismenorreia***, consiste na produção excessiva dessas prostaglandinas, resultando em contrações uterinas excessivas. Essas substâncias também afetam os músculos lisos em outras partes do corpo, o que explica alguns dos sintomas sistêmicos que algumas vezes acompanham as cólicas – como náuseas, vômitos e cefaleia.

Depois do período inicial de constrição vascular, as arteríolas endometriais sofrem dilatação, resultando em hemorragia através das paredes capilares enfraquecidas. O fluxo menstrual consiste nesse sangue misturado com restos endometriais. A perda típica de sangue em cada período menstrual é de cerca de 50 a 150 mℓ.

O **Quadro 17.7** fornece um resumo dos principais eventos do ciclo menstrual. Esse quadro, em essência, combina as informações fornecidas nas Figuras 17.22 e 17.27.

17.16 Outros efeitos dos esteroides gonadais

O estrogênio exerce outros efeitos além de sua função parácrina nos ovários, de seus efeitos sobre a adeno-hipófise e o hipotálamo e de suas ações uterinas. Esses efeitos estão resumidos no **Quadro 17.8**.

A progesterona também exerce uma variedade de efeitos (também mostrados no Quadro 17.8). Como a concentração plasmática de progesterona só está acentuadamente elevada após a ocorrência da ovulação, vários desses efeitos podem ser utilizados para indicar se ela ocorreu ou não. Em primeiro lugar, a progesterona inibe a proliferação das células que revestem a vagina. Em segundo lugar, observa-se uma pequena elevação (de aproximadamente 0,5°C) na temperatura corporal, que ocorre

habitualmente após a ovulação e que persiste durante toda fase lútea; essa mudança de temperatura deve-se, provavelmente, a uma ação da progesterona sobre os centros reguladores da temperatura no encéfalo.

Quadro 17.7	**Resumo do ciclo menstrual.**
Dia(s)	**Principais eventos**
1 a 5	O estrogênio e a progesterona estão baixos, graças à regressão corpo lúteo prévio. *Portanto:* a. Ocorre descamação do revestimento endometrial. b. A inibição da secreção de FSH e LH é liberada, e suas concentrações plasmáticas aumentam. *Portanto:* vários folículos em crescimento são estimulados a amadurecer.
7	Um único folículo (habitualmente) torna-se dominante.
7 a 12	O estrogênio plasmático aumenta, graças à secreção pelo folículo dominante. *Portanto:* o endométrio é estimulado a proliferar.
7 a 12	LH e FSH diminuem, graças à retroalimentação negativa de estrogênio e inibina. *Portanto:* ocorre degeneração (atresia) dos folículos não dominantes.
12 a 13	O surto do LH é induzido pelo aumento do estrogênio plasmático secretado pelo folículo dominante. *Portanto:* a. O ovócito é induzido a completar sua primeira divisão meiótica e sofrer maturação citoplasmática. b. O folículo é estimulado a secretar enzimas digestivas e prostaglandinas.
14	A ovulação é mediada por enzimas foliculares e prostaglandinas.
15 a 25	Forma-se o corpo lúteo que, sob a influência de níveis baixos, porém adequados, de LH, secreta estrogênio e progesterona, aumentando as concentrações plasmáticas desses hormônios. *Portanto:* a. Ocorre desenvolvimento do endométrio secretor. b. A secreção de FSH e de LH pela adeno-hipófise é inibida, resultando em diminuição de suas concentrações plasmáticas. *Portanto:* não há desenvolvimento de novos folículos.
25 a 28	O corpo lúteo sofre degeneração (se não houver implantação do concepto). *Portanto:* as concentrações plasmáticas de estrogênio e de progesterona diminuem. *Portanto:* o endométrio começa a descamar no final do dia 28, e um novo ciclo começa.

Quadro 17.8 **Alguns efeitos dos esteroides sexuais femininos.**

I. Estrogênio

A. Estimula o crescimento do ovário e dos folículos (efeitos locais)

B. Estimula o crescimento do músculo liso e a proliferação dos revestimentos epiteliais do sistema reprodutor; além disso:

1. Tubas uterinas: aumenta as contrações e a atividade ciliar

2. Útero: aumenta as contrações miométricas e a responsividade à ocitocina; estimula a secreção de muco cervical aquoso e abundante; prepara o endométrio para as ações da progesterona por meio da indução dos receptores de progesterona

3. Vagina: aumenta as camadas de células epiteliais

C. Estimula o crescimento da genitália externa, particularmente durante a puberdade

D. Estimula o crescimento das mamas, particularmente dos ductos e do depósito de gordura durante a puberdade

E. Estimula o desenvolvimento da configuração do corpo feminino durante a puberdade: ombros estreitos, quadris largos, distribuição feminina da

gordura (depósitos nos quadris e nas mamas)

F. Estimula a secreção de líquido pelas glândulas cutâneas produtoras de lipídios (sebo) (glândulas sebáceas). (Esse efeito "antiacne" opõese aos efeitos produtores de acne dos androgênios.)

G. Estimula o crescimento dos ossos e a interrupção final do crescimento ósseo (fechamento das placas epifisárias); protege contra a osteoporose; não exerce um efeito anabolizante sobre o músculo esquelético

H. Efeitos vasculares (sua deficiência produz "ondas de calor")

I. Possui efeitos de retroalimentação sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise (ver Quadro 17.4)

J. Estimula a secreção de prolactina, porém inibe a ação de indução de leite da prolactina sobre as mamas

K. Protege contra a aterosclerose por meio de seus efeitos sobre o colesterol plasmático (Capítulo 16), os vasos sanguíneos e a coagulação sanguínea (Capítulo 12)

II. Progesterona

A. Converte o endométrio preparado pelo estrogênio em um tecido ativamente secretor, apropriado para a implantação de um embrião

B. Induz a formação de muco cervical espesso e viscoso

C. Diminui as contrações das tubas uterinas e do miométrio

D. Diminui a proliferação das células epiteliais vaginais

E. Estimula o crescimento das mamas, particularmente do tecido glandular

F. Inibe os efeitos indutores de leite da prolactina

G. Possui efeitos de retroalimentação sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise (ver Quadro 17.4)

H. Aumenta a temperatura corporal

Observe que, em seus efeitos sobre o miométrio e a vagina, bem como em vários outros listados no Quadro 17.8, a progesterona exerce um "efeito antiestrogênico", provavelmente ao diminuir o número de receptores de estrogênios. Em contrapartida, a síntese de receptores de progesterona é estimulada pelo estrogênio em muitos tecidos (p. ex., no endométrio), de modo que a responsividade à progesterona exige habitualmente a presença de estrogênio (**preparo [*priming*] do estrogênio**).

São observados sintomas físicos e emocionais transitórios que aparecem em muitas mulheres antes do início do fluxo menstrual e desaparecem dentro de poucos dias após o início da menstruação. Os sintomas – que podem incluir dor ou tumefação das mamas, cefaleia, dor lombar, depressão, ansiedade, irritabilidade e outras alterações físicas, emocionais e comportamentais – são frequentemente atribuídos ao excesso de estrogênio ou de progesterona. Entretanto, as concentrações plasmáticas desses hormônios habitualmente estão normais nas mulheres que apresentam esses sintomas, e a sua causa é, na realidade, desconhecida. Por ordem de gravidade crescente dos sintomas, o problema global é classificado como ***tensão pré-menstrual, síndrome pré-menstrual*** (***SPM***) ou ***transtorno disfórico pré-menstrual*** (***TDPM***), sendo essa última designação tão grave a ponto de ser temporariamente incapacitante. Esses sintomas parecem resultar de uma inter-relação complexa dos esteroides sexuais com os neurotransmissores cerebrais.

Os androgênios estão presentes no sangue das mulheres em consequência de sua produção pelas glândulas suprarrenais e pelos ovários (ver Figura 17.6). Esses androgênios desempenham várias funções importantes na mulher, incluindo a estimulação do crescimento dos pelos púbicos, axilares e, possivelmente, do músculo esquelético, além da manutenção do impulso sexual. Os androgênios em excesso podem causar ***virilização***. A distribuição feminina da gordura diminui, aparece barba juntamente com a distribuição masculina dos pelos corporais, a voz torna-se mais grave, a massa de músculo esquelético aumenta, ocorre aumento do clitóris e as mamas diminuem de tamanho.

17.17 Puberdade

A puberdade nas mulheres é um processo semelhante ao que ocorre nos homens (descrito anteriormente neste capítulo). Em geral, começa mais cedo nas meninas (10 a 12 anos de idade) do que nos meninos. Na mulher, o GnRH, as gonadotropinas e os estrogênios são secretados em taxas muito baixas durante a infância. Por esse motivo, não há maturação dos folículos além do estágio antral inicial, e os ciclos menstruais não ocorrem. Os órgãos sexuais acessórios femininos permanecem pequenos e não funcionais, e observa-se a presença de características sexuais secundárias mínimas. O início da puberdade é desencadeado, em grande parte, por uma alteração da função cerebral, que aumenta a secreção de GnRH. Atualmente, acredita-se que a ativação dos

neurônios de kisspeptina no hipotálamo esteja envolvida no aumento do GnRH que ocorre no início da puberdade. Por sua vez, o GnRH estimula a secreção das gonadotropinas hipofisárias, que estimulam o desenvolvimento dos folículos e a secreção de estrogênio. Além de seu papel crítico no desenvolvimento dos folículos, o estrogênio induz as alterações nos órgãos sexuais acessórios e nas características sexuais secundárias associadas à puberdade. A **menarca**, primeira menstruação, é um evento tardio da puberdade (que ocorre em torno de 12,5 anos de idade, em média, nos EUA).

À semelhança dos homens, o mecanismo de alteração cerebral que resulta em aumento da secreção de GnRH nas meninas por ocasião da puberdade ainda não está bem-definido. O encéfalo pode tornar-se menos sensível aos efeitos de retroalimentação negativa dos hormônios gonadais na puberdade. Além disso, sabe-se que o hormônio do tecido adiposo, a leptina (ver Capítulo 16), estimula a secreção de GnRH e pode contribuir para o início da puberdade. Isso pode explicar por que o início da puberdade tende a se correlacionar com o aparecimento de certo nível de reservas de energia (gordura) no corpo da menina.

A ausência de ciclo menstrual (menstruação) é denominada ***amenorreia***. A amenorreia primária é a ausência de ciclos menstruais normais iniciais na puberdade (menarca), enquanto a amenorreia secundária é definida como a perda dos ciclos menstruais previamente normais. Como veremos adiante, as causas mais comuns de amenorreia secundária são a gravidez e a menopausa. O exercício em excesso e a ***anorexia nervosa*** (inanição autoimposta) podem causar amenorreia primária ou secundária. Existe uma variedade de teorias formuladas para explicar isso. Uma teoria unificadora sustenta que o encéfalo pode perceber uma perda de gordura corporal, possivelmente por meio de uma diminuição das concentrações do hormônio leptina, levando o hipotálamo a interromper os pulsos de GnRH. De um ponto de vista teleológico, isso faz sentido, visto que a mulher grávida precisa suprir uma grande quantidade de calorias para o feto em desenvolvimento, e a falta de gordura corporal indicaria reservas inadequadas de energia. A aparência pré-puberal de atletas femininas adolescentes com gordura corporal mínima pode indicar hipogonadismo e, provavelmente, amenorreia, a qual pode persistir por muitos anos após a época de ocorrência normal da menarca.

O início da puberdade em ambos os sexos não é um processo abrupto, porém desenvolve-se ao longo de vários anos, conforme evidenciado pela elevação lenta das concentrações plasmáticas das gonadotropinas e da testosterona ou do estrogênio. A idade de início normal da puberdade é controversa, embora em geral se acredite que o início da puberdade antes dos 6 a 7 anos nas meninas e 8 a 9 anos nos meninos exija investigação clínica. A ***puberdade precoce*** é definida como o aparecimento muito prematuro das características sexuais secundárias e é habitualmente causada por um aumento precoce na produção de esteroides gonadais. Isso leva a um início precoce do estirão de crescimento da puberdade, maturação do esqueleto, desenvolvimento das mamas (nas meninas) e aumento da genitália (nos meninos). Por conseguinte, essas crianças são habitualmente mais altas em uma idade precoce. Entretanto, como os esteroides gonadais também interrompem o estirão do crescimento puberal ao induzir o fechamento das epífises, a altura final do adulto é habitualmente menor do que a prevista. Embora exista uma variedade de causas para o aumento prematuro dos esteroides gonadais, a puberdade precoce *verdadeira* (ou completa) é causada pela ativação prematura da secreção de GnRH, bem como de LH e FSH. Com frequência, isso é causado por tumores ou infecções na área do sistema nervoso central que controla a liberação de GnRH. Os tratamentos que diminuem a liberação de LH e FSH são importantes para possibilitar o desenvolvimento normal.

17.18 Resposta sexual feminina

A resposta feminina à relação sexual caracteriza-se por aumento acentuado do fluxo sanguíneo e contração muscular em muitas áreas do corpo. Por exemplo, a excitação sexual crescente está associada ao ingurgitamento vascular das mamas e ereção dos mamilos em virtude da contração de suas fibras musculares lisas. O clitóris, que possui um rico suprimento de terminações nervosas sensíveis, aumenta de diâmetro e comprimento em consequência do aumento do fluxo sanguíneo. Durante a relação sexual, o fluxo sanguíneo para a vagina aumenta, e o epitélio vaginal é lubrificado com muco.

O orgasmo na mulher, assim como no homem, é acompanhado de sensações de prazer e muitos eventos físicos. Existe um súbito aumento na atividade dos músculos esqueléticos envolvendo quase todas as partes do corpo; a frequência cardíaca e a pressão arterial aumentam, e ocorre contração rítmica transitória da vagina e do útero. O orgasmo parece desempenhar uma função mínima para assegurar a fertilização, visto que ela pode ocorrer na ausência de orgasmo. O desejo sexual nas mulheres provavelmente depende mais dos androgênios, que são secretados pelas glândulas suprarrenais e pelos ovários, do que do estrogênio.

17.19 Gravidez

Para que ocorra gravidez, a introdução do espermatozoide precisa ocorrer de 5 dias antes a 1 dia depois da ovulação. Isso se deve ao fato de que o espermatozoide, após sua ejaculação na vagina, mantém sua capacidade de fertilizar um óvulo por um período de 4 a 6 dias, e o óvulo que sofreu ovulação permanece viável por apenas 24 a 48 horas.

Transporte do óvulo

Na ovulação, o óvulo é expulso na superfície do ovário. Lembre-se de que as fímbrias nas extremidades das tubas uterinas são revestidas por epitélio ciliado. Na ovulação, o músculo liso das fímbrias faz com que passem sobre o ovário, enquanto os cílios

batem em ondas na direção do interior do ducto. Esses movimentos ciliares levam o óvulo para dentro da tuba uterina quando ele emerge na superfície do ovário.

No interior da tuba uterina, o movimento do óvulo, impulsionado quase totalmente pelos cílios da tuba uterina, é tão lento que leva cerca de 4 dias para alcançar o útero. Para que haja fertilização, é preciso que ela ocorra na tuba uterina, em virtude da curta viabilidade do óvulo não fertilizado.

Relação sexual, transporte dos espermatozoides e capacitação

A ejaculação, descrita anteriormente neste capítulo, resulta na deposição do sêmen na vagina durante a relação sexual. O próprio ato da relação sexual fornece algum ímpeto para o transporte do espermatozoide da vagina até o colo do útero, em virtude da pressão do líquido do ejaculado. A passagem dos espermatozoides nadando pelo muco cervical depende das alterações induzidas pelo estrogênio na consistência do muco, descritas anteriormente. Os espermatozoides podem entrar no útero poucos minutos após a ejaculação. Além disso, podem sobreviver habitualmente por até 1 ou 2 dias no muco cervical, a partir do qual podem ser liberados para entrar no útero. O transporte dos espermatozoides em toda a extensão do útero e dentro das tubas uterinas ocorre por meio das propulsões do próprio espermatozoide, bem como das contrações uterinas.

A taxa de mortalidade dos espermatozoides durante esse percurso é enorme. Uma razão para isso é o ambiente ácido da vagina, que fornece uma proteção contra infecções por leveduras e bactérias. Duas outras razões são a extensão do percurso e as necessidades energéticas para sua realização. Das várias centenas de milhões de espermatozoides depositados na vagina em uma ejaculação, apenas cerca de 100 a 200 alcançam habitualmente a tuba uterina. Essa é a principal razão pela qual é necessária uma quantidade tão enorme de espermatozoides no ejaculado para que possa ocorrer a fertilização.

Os espermatozoides não são capazes de fertilizar o óvulo até que tenham permanecido no sistema feminino por várias horas e tenham sofrido a ação das secreções do sistema. Esse processo, denominado **capacitação**, faz com que: (1) os batimentos semelhantes a ondas e previamente regulares da cauda do espermatozoide sejam substituídos por uma ação mais semelhante a chicotadas, que propele o espermatozoide para frente em ondas fortes; e (2) a membrana plasmática do espermatozoide seja alterada, de modo que se torne capaz de se fundir com a membrana de superfície do óvulo.

Fertilização

A **fertilização** começa com a fusão de um espermatozoide com um óvulo na tuba uterina, habitualmente dentro de poucas horas após a ovulação. Em geral, o óvulo precisa ser fertilizado dentro de 24 a 48 horas após a ovulação. Numerosos espermatozoides, após se moverem entre as células da granulosa (que compõem a coroa radiada) que ainda circundam o óvulo, ligam-se à zona pelúcida (**Figura 17.28**). As glicoproteínas da zona pelúcida funcionam como receptores para as proteínas de superfície dos espermatozoides. A cabeça do espermatozoide possui muitas dessas proteínas e, portanto, liga-se simultaneamente a muitos receptores de espermatozoides na zona pelúcida.

Essa ligação desencadeia a denominada **reação acrossômica** no espermatozoide ligado: a membrana plasmática da cabeça do espermatozoide sofre alteração, de modo que as enzimas acrossômicas ligadas à membrana subjacente são agora expostas ao meio externo – ou seja, à zona pelúcida. As enzimas digerem uma via através da zona pelúcida à medida que o espermatozoide, utilizando sua cauda, avança por esse revestimento. O primeiro espermatozoide que atravessa toda zona pelúcida e alcança a membrana plasmática do óvulo funde-se com essa membrana. Em seguida, a cabeça do espermatozoide penetra lentamente no citosol do óvulo.

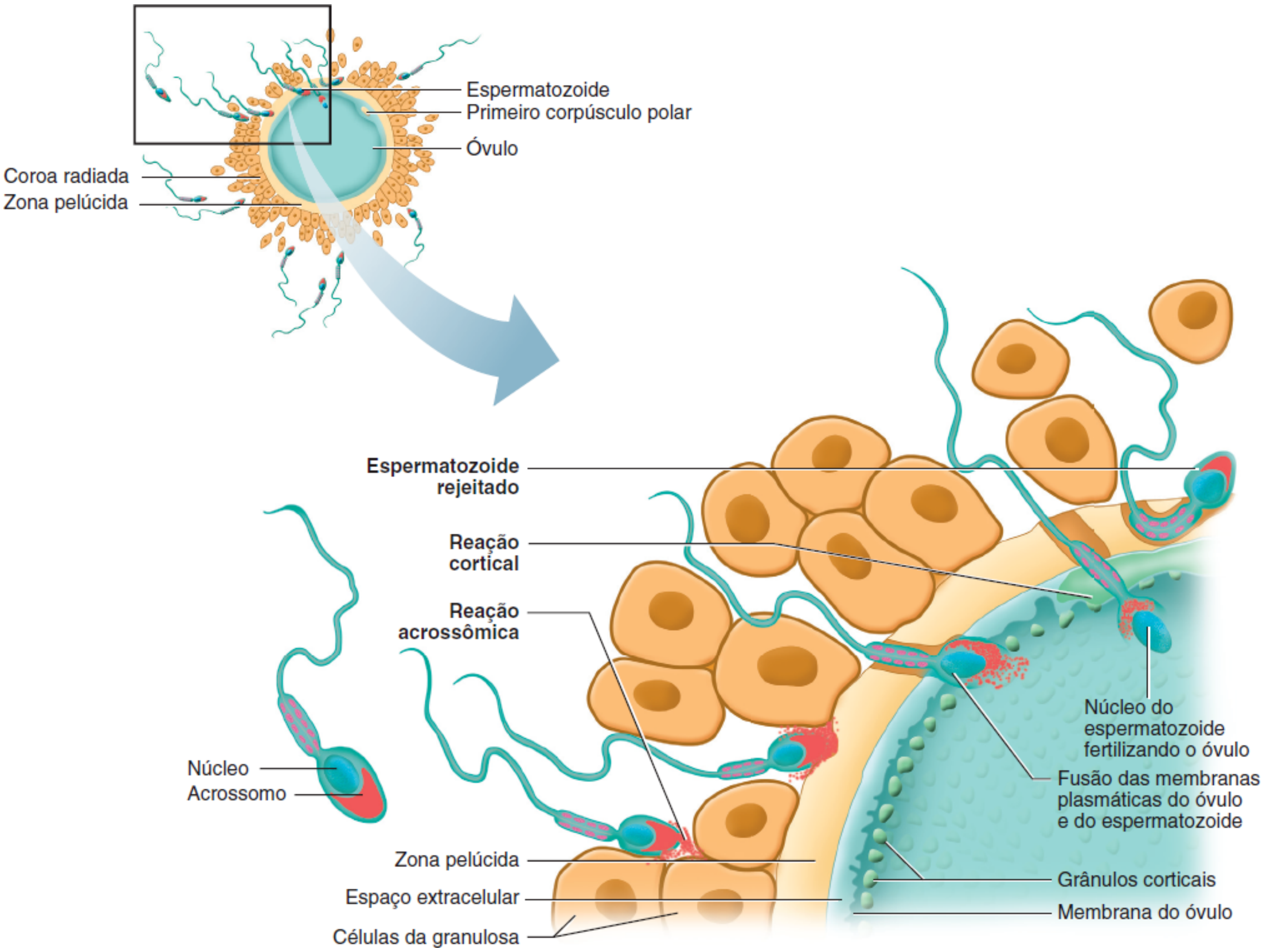


Figura 17.28 Fertilização e bloqueio da polispermia. O retângulo na parte superior indica a área aumentada na imagem abaixo. O tamanho do espermatozoide está exagerado para maior clareza. A fotografia da primeira página deste capítulo mostra a verdadeira relação de tamanho entre o espermatozoide e o óvulo.

A viabilidade do óvulo recém-fertilizado, agora denominado zigoto, depende da capacidade de impedir a entrada de outros espermatozoides. Esse **bloqueio da polispermia** é mediado por um mecanismo específico. A fusão inicial das membranas plasmáticas do espermatozoide e do óvulo desencadeia uma reação que modifica o potencial de membrana, impedindo a ligação de outros espermatozoides. Subsequentemente, durante a **reação cortical**, as vesículas secretoras do citosol, localizadas ao redor da periferia do óvulo, liberam o seu conteúdo por exocitose dentro do espaço estreito existente entre a membrana plasmática do óvulo e a zona pelúcida. Algumas dessas moléculas são enzimas que entram na zona pelúcida e causam inativação de seus locais de ligação de espermatozoides, bem como endurecimento de toda a zona pelúcida. Esse processo impede a ligação de outros espermatozoides à zona pelúcida, bem como o prosseguimento dos espermatozoides que já estão avançando através dela.

O óvulo fertilizado completa sua segunda divisão meiótica nas horas seguintes, e uma célula-filha praticamente sem citoplasma – o segundo corpúsculo polar – é expulsa e sofre desintegração (ver Figura 17.1B). Os dois conjuntos de cromossomos – 23 do óvulo e 23 do espermatozoide, que são circundados por membranas distintas e conhecidos como pró-núcleos – migram para o centro da célula. Durante esse período de algumas horas, o DNA dos cromossomos em ambos os pró-núcleos é replicado, as membranas pró-nucleares se desintegram, a célula está pronta para sofrer uma divisão mitótica e a fertilização está completa. A fertilização também desencadeia a ativação de enzimas necessárias para as divisões celulares subsequentes e a embriogênese. Os principais eventos da fertilização estão resumidos na **Figura 17.29**. Caso não tenha ocorrido fertilização, o óvulo sofrerá desintegração lenta e será fagocitado por células que revestem o útero.

Raramente, um óvulo fertilizado permanece na tuba uterina e implanta-se em sua parede. Ainda mais raramente, um óvulo fertilizado pode mover-se em sentido retrógrado da tuba uterina para a cavidade abdominal, onde pode ocorrer implantação. Ambos os tipos de ***gravidez ectópica*** não podem ter sucesso, e torna-se necessária a realização de cirurgia para interromper a gravidez (a não ser que ocorra aborto espontâneo), em virtude do risco de hemorragia materna.

Desenvolvimento inicial, implantação e placentação

Os eventos anteriormente descritos, desde a ovulação e a fertilização até a implantação do blastocisto, estão resumidos na **Figura 17.30**. O **concepto** – um termo coletivo para referir-se a tudo que deriva, em última análise, do zigoto original (óvulo fertilizado) durante toda a gravidez – permanece na tuba uterina por 3 a 4 dias. A principal razão disso é que o estrogênio mantém a

contração do músculo liso próximo ao local onde a tuba uterina entra na parede do útero. À medida que as concentrações plasmáticas de progesterona aumentam, esse músculo liso relaxa e possibilita a passagem do concepto. Durante a sua permanência na tuba uterina, o concepto sofre diversas divisões celulares mitóticas, um processo conhecido como **clivagem**. Entretanto, essas divisões não são habituais, visto que não ocorre crescimento celular antes de cada divisão; o concepto de 16 a 32 células que alcança o útero possui essencialmente o mesmo tamanho que o óvulo fertilizado original.

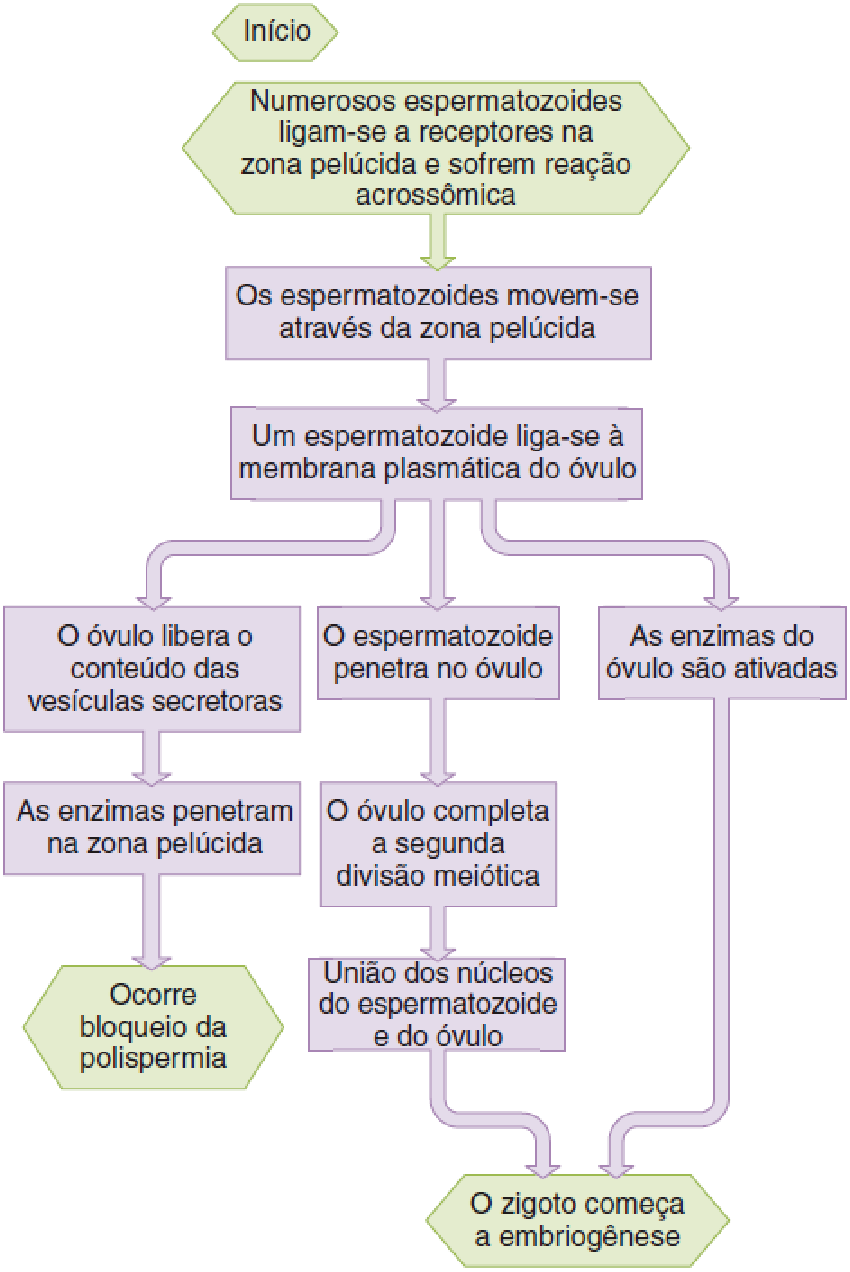


Figura 17.29 Eventos que levam à fertilização, ao bloqueio da polispermia e ao início da embriogênese.

Cada uma dessas células é **totipotente** – ou seja, trata-se de **células-tronco** que têm a capacidade de desenvolver-se em um indivíduo completo. Por conseguinte, ocorrem gêmeos idênticos (monozigóticos) quando, em algum momento durante a clivagem, as células em divisão tornam-se totalmente separadas em duas massas celulares de crescimento independente. Em contrapartida, conforme descrito anteriormente, os gêmeos dizigóticos resultam de ovulação e fertilização de dois óvulos.

Após alcançar o útero, o concepto flutua livremente no líquido intrauterino, do qual recebe nutrientes por aproximadamente 3 dias, no transcorrer dos quais sofre outras divisões celulares, alcançando cerca de 100 células. Em pouco tempo, o concepto alcança o estágio conhecido como **blastocisto**, quando as células já perderam a sua natureza totipotencial e começaram a se diferenciar. O blastocisto consiste em uma camada externa de células, denominada **trofoblasto**, uma **massa celular interna** e uma cavidade central preenchida de líquido (**Figura 17.31**). Durante o desenvolvimento subsequente, a massa celular interna dará origem ao ser humano em desenvolvimento – denominado **embrião** durante os primeiros 2 meses e, a partir daí, **feto** – e algumas das membranas associadas a ele. O trofoblasto circunda o embrião e o feto durante todo o desenvolvimento e está envolvido na sua nutrição, bem como na secreção de vários hormônios importantes.

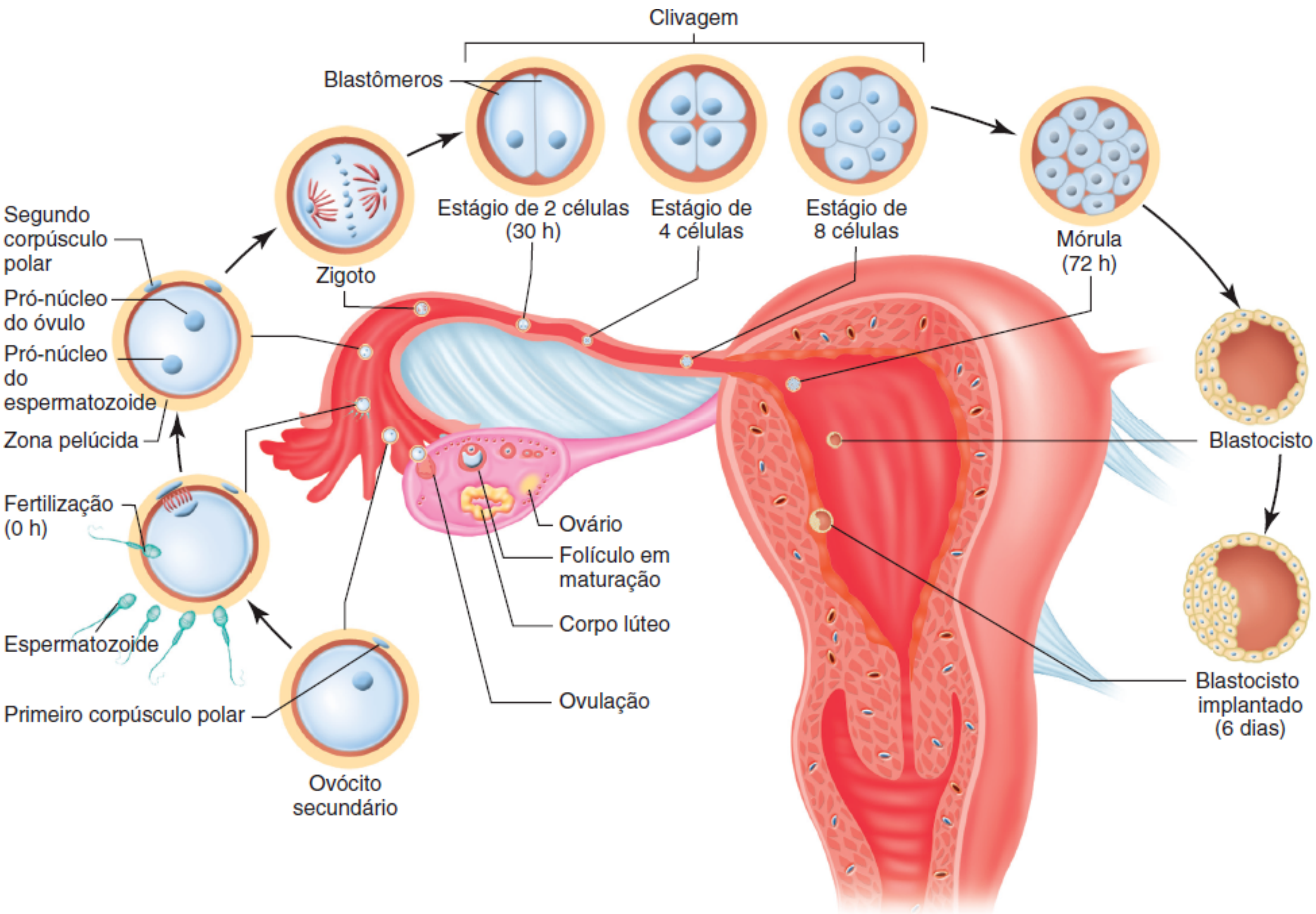


Figura 17.30 Eventos que ocorrem desde a ovulação até a implantação. Apenas um ovário e uma tuba uterina são mostrados (lado direito da mulher).

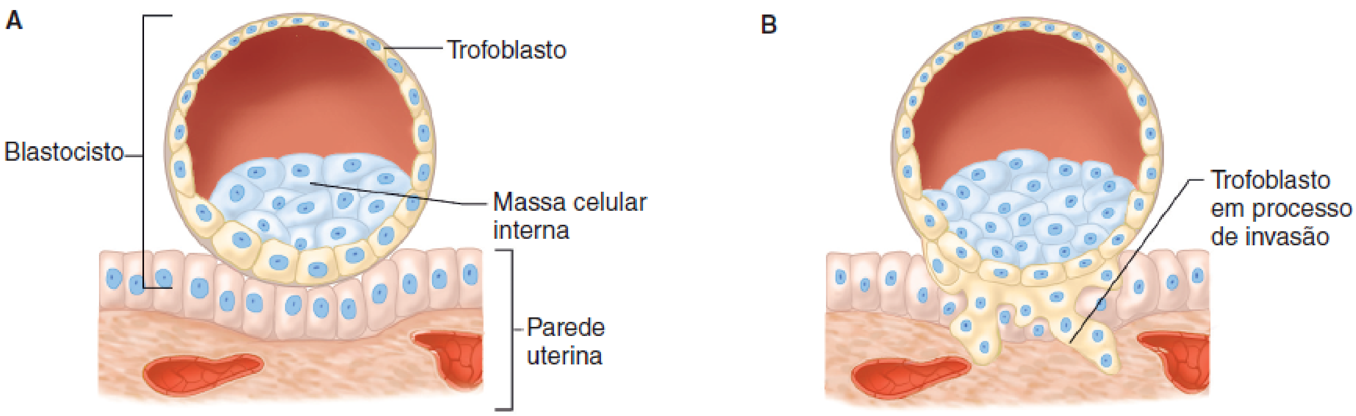


Figura 17.31 Contato (**A**) e implantação (**B**) do blastocisto na parede uterina cerca de 6 a 7 dias após o pico anterior do LH. As células do trofoblasto secretam hCG na circulação materna, o que resgata o corpo lúteo e mantém a gravidez. O trofoblasto desenvolve-se finalmente em um componente da placenta.

Implantação. O período durante o qual o zigoto se desenvolve em blastocisto corresponde aos dias 14 a 21 do ciclo menstrual típico. Durante esse período, o revestimento uterino está sendo preparado pela progesterona (secretada pelo corpo lúteo) para receber o blastocisto. Aproximadamente no dia 21 do ciclo (*i. e.*, 7 dias depois da ovulação), começa a **implantação** – a inserção do blastocisto no endométrio (ver Figura 17.31). As células do trofoblasto são viscosas, particularmente na região sobrejacente à massa celular interna, parte do blastocisto que adere ao endométrio e inicia a implantação.

O contato inicial entre o blastocisto e o endométrio induz a rápida proliferação do trofoblasto, cujas células penetram entre as células endometriais. As enzimas proteolíticas secretadas pelo trofoblasto possibilitam a penetração do blastocisto dentro da camada endometrial. O endométrio também sofre alterações no local de contato. A implantação exige comunicação – por meio de vários sinais parácrinos – entre o blastocisto e as células do endométrio. A implantação é logo concluída, e as células endometriais ricas em nutrientes fornecem o combustível metabólico e a matéria-prima necessários para o crescimento inicial do embrião.

Placentação. Entretanto, esse sistema nutritivo simples só é adequado para suprir o embrião durante as primeiras semanas, quando ele está muito pequeno. A estrutura que assume essa função é a **placenta**, uma combinação de tecidos fetais e maternos entrelaçados, que atua como órgão de troca entre a mãe e o feto durante o resto da gravidez.

A parte embrionária da placenta é suprida pelas camadas mais externas das células do trofoblasto, o **córion**, e a parte materna, pelo endométrio subjacente ao córion. Projeções digitiformes das células do trofoblasto, denominadas **vilosidades coriônicas**, estendem-se a partir do córion até o endométrio (**Figura 17.32**). As vilosidades contêm uma rica rede de capilares, que fazem parte do sistema circulatório do embrião. O endométrio ao redor das vilosidades é alterado por enzimas e por outras moléculas parácrinas secretadas pelas células das vilosidades invasoras, de modo que cada vilosidade se torna totalmente circundada por um reservatório, ou **seio**, de sangue materno suprido por arteríolas maternas.

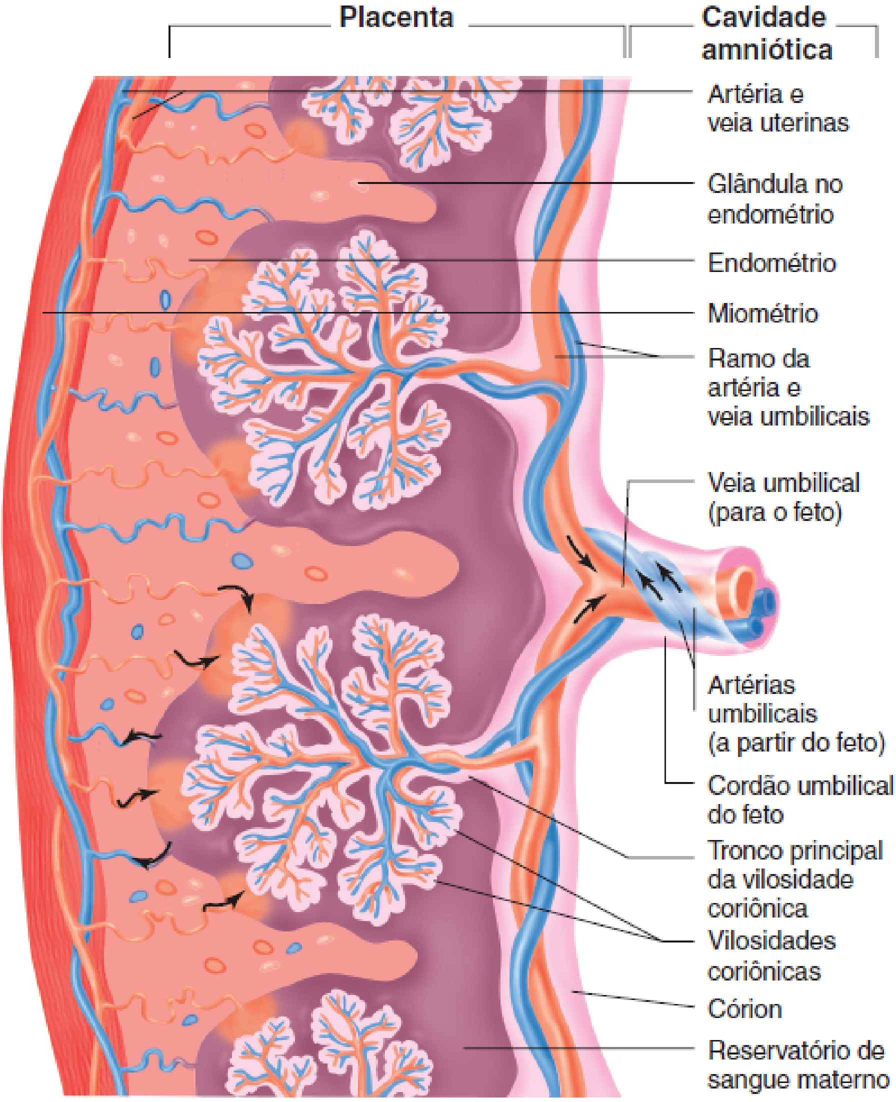


Figura 17.32 Inter-relações dos tecidos fetais e maternos na formação da placenta. Ver a Figura 17.33 para orientação da placenta.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Como esta figura exemplifica o princípio geral de fisiologia, descrito no Capítulo 1, segundo o qual ocorre troca controlada de materiais entre os compartimentos e através das membranas celulares?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

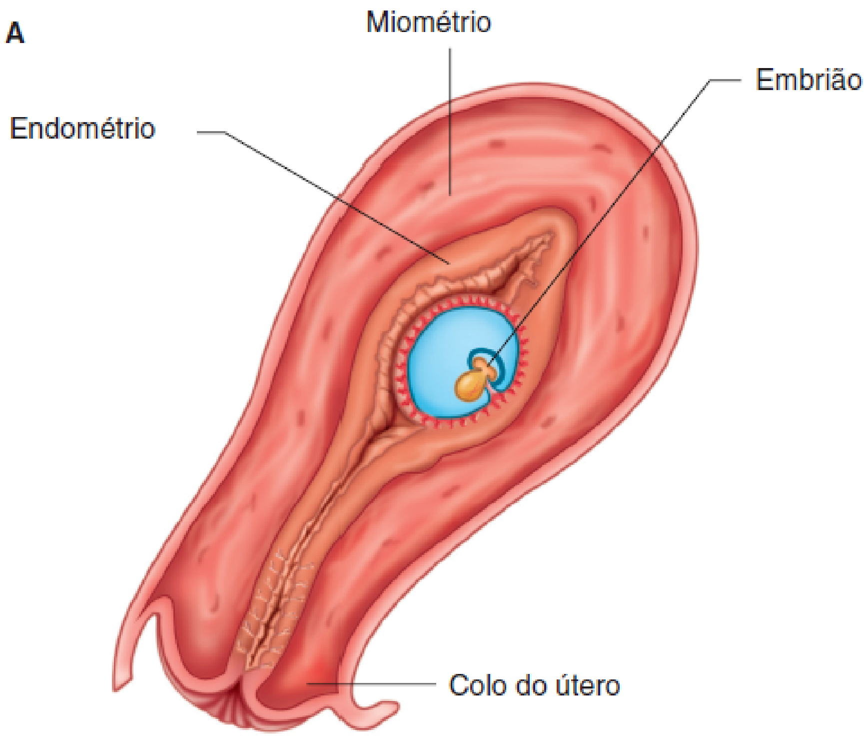
O sangue materno entra nesses seios placentários por meio da artéria uterina; o sangue flui através dos seios e, em seguida, sai pelas veias uterinas. Simultaneamente, o sangue flui do feto para dentro dos capilares das vilosidades coriônicas por meio das **artérias umbilicais** e para fora dos capilares de volta ao feto por meio da **veia umbilical**. Todos esses vasos umbilicais estão contidos no **cordão umbilical**, uma longa estrutura semelhante a uma corda, que conecta o feto à placenta.

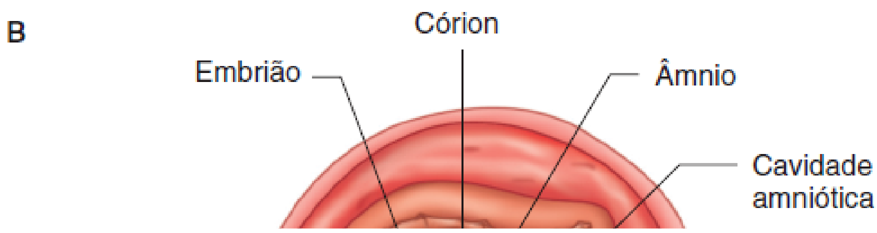
Cinco semanas após a implantação, a placenta já está bem-estabelecida; o coração fetal começou a bombear sangue; todo o mecanismo para nutrição do embrião e, subsequentemente, do feto e para a excreção de produtos de degradação está funcionando. Uma camada de células epiteliais nas vilosidades e de células endoteliais nos capilares fetais separam o sangue materno do fetal. Os produtos de degradação movem-se do sangue dos capilares fetais através dessas camadas para o sangue

materno, enquanto nutrientes, hormônios e fatores de crescimento movem-se no sentido oposto. Algumas substâncias, como o oxigênio e o dióxido de carbono, movem-se por difusão. Outras, como a glicose, utilizam proteínas de transporte nas membranas plasmáticas das células epiteliais. Outras substâncias ainda (p. ex., vários aminoácidos e hormônios) são produzidas pelas camadas trofoblásticas da própria placenta e adicionadas ao sangue fetal e materno. Observe que existe uma troca de materiais entre as duas correntes sanguíneas, porém não há mistura do sangue fetal com o materno. As veias umbilicais transportam oxigênio e sangue rico em nutrientes da placenta para o feto, enquanto as artérias umbilicais transportam sangue com produtos de degradação e baixo teor de oxigênio para a placenta.

Cavidade amniótica. Nesse meio tempo, houve formação de um espaço, denominado **cavidade amniótica**, entre a massa celular interna e o córion (**Figura 17.33**). A camada epitelial que reveste a cavidade deriva da massa celular interna e é denominada **âmnio**, ou **saco amniótico**. Por fim, funde-se com a superfície interna do córion, de modo que o feto é circundado por uma única camada combinada. O líquido na cavidade amniótica, denominado **líquido amniótico**, assemelha-se ao líquido extracelular fetal e tampona os distúrbios mecânicos e as variações de temperatura. O feto, que flutua na cavidade amniótica e está fixado à placenta pelo cordão umbilical, desenvolve-se em um lactente viável no decorrer dos 8 meses seguintes.

Pode-se obter uma amostra de líquido amniótico por ***amniocentese*** com apenas 16 semanas de gestação. Essa coleta é realizada pela inserção de uma agulha na cavidade amniótica. Algumas doenças genéticas podem ser diagnosticadas pelo achado de determinadas substâncias químicas no líquido ou nas células fetais descamadas e suspensas no líquido. Os cromossomos dessas células fetais também podem ser examinados para o diagnóstico de certos distúrbios, bem como para determinar o sexo do feto. Outra técnica para o diagnóstico fetal é a ***amostra de vilosidades coriônicas***. Essa técnica, que pode ser realizada com apenas 9 a 12 semanas de gravidez, consiste na obtenção de uma amostra de tecido de uma vilosidade coriônica da placenta. Entretanto, essa técnica está associada a um risco mais elevado de induzir perda do feto (***aborto***) do que a amniocentese. Uma terceira técnica para diagnóstico fetal é a ultrassonografia, que fornece uma "fotografia" do feto sem o uso de raios X. Uma quarta técnica para a triagem de anormalidades fetais envolve a obtenção de sangue *materno* apenas e a sua análise para várias substâncias de ocorrência normal, cujas concentrações sofrem alterações na presença dessas anormalidades. Por exemplo, determinadas alterações nas concentrações de dois hormônios produzidos durante a gravidez – a gonadotropina coriônica humana e o estriol – e da alfafetoproteína (uma proteína plasmática fetal importante, que atravessa a placenta e entra no sangue materno) podem identificar muitos casos de ***síndrome de Down***, uma forma genética de deficiência intelectual e do desenvolvimento associada a características faciais e corporais distintas.





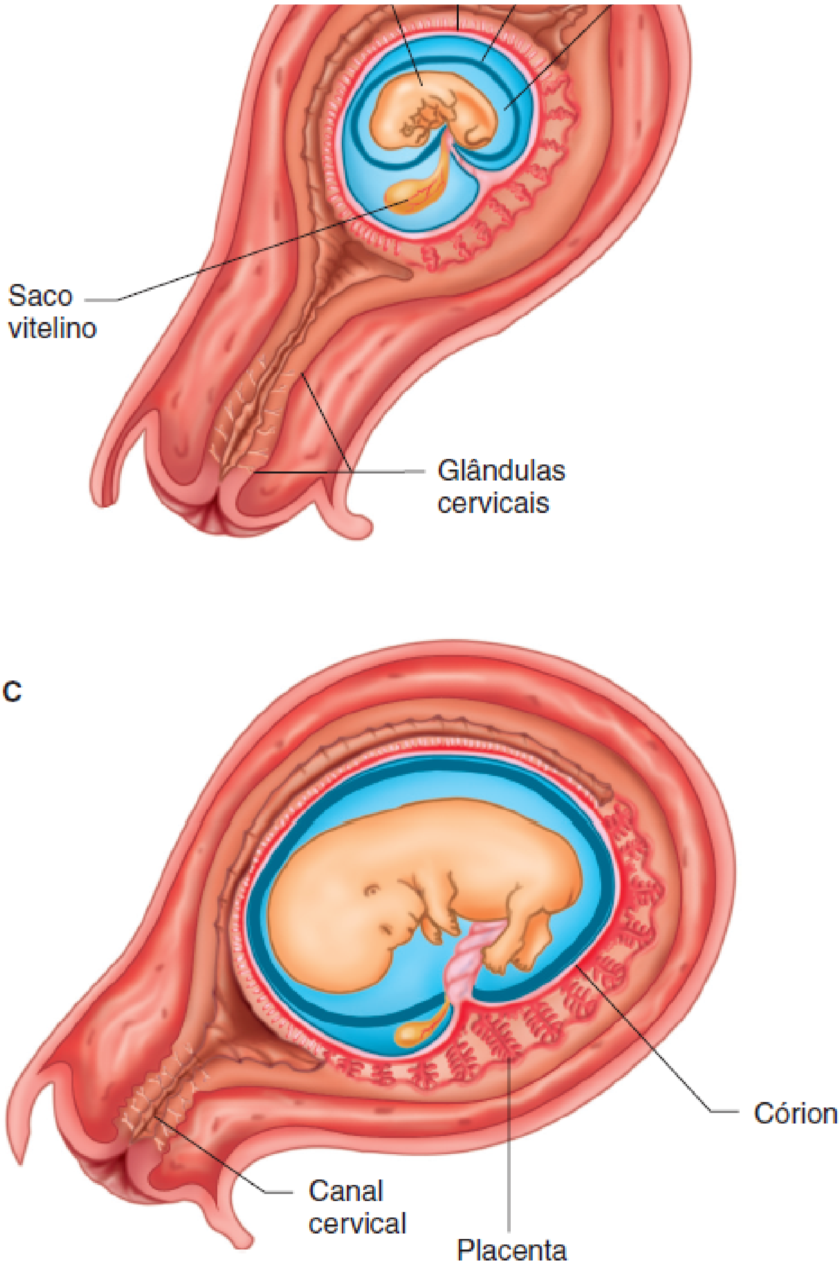


Figura 17.33 Útero com 3 (**A**), 5 (**B**) e 8 (**C**) semanas após a fertilização. Os embriões e suas membranas são desenhados em tamanho real. O útero está dentro de sua faixa de tamanho real. O saco vitelino é formado a partir do trofoblasto. Ele não desempenha nenhuma função nutritiva nos seres humanos, porém é importante no desenvolvimento embrionário.

Unidade materno-fetal. A nutrição materna é de importância crucial para o feto. A desnutrição no início da gravidez pode provocar anormalidades específicas **congênitas**, ou seja, que já existem por ocasião do nascimento. A desnutrição retarda o crescimento do feto e resulta em lactentes com taxas de mortalidade mais altas do que o normal, redução do crescimento após o nascimento e incidência aumentada de incapacidades de aprendizagem e outros problemas clínicos. Os nutrientes específicos, não apenas as calorias totais, também são de grande importância. Por exemplo, observa-se uma incidência aumentada de defeitos neurais nos recém-nascidos de mães com deficiência da vitamina B, o folato (também denominado ácido fólico ou folacina). Lembre-se de que, conforme discutido no Capítulo 11, as concentrações normais de hormônio tireoidiano maternas e fetais são necessárias para o desenvolvimento normal do feto.

O embrião e o feto em desenvolvimento também estão sujeitos a influências consideráveis de inúmeros fatores não nutricionais, como ruído, radiação, substâncias químicas e vírus, aos quais a mãe pode ser exposta. Por exemplo, os fármacos tomados pela mãe podem alcançar o feto por meio de seu transporte através da placenta, podendo comprometer o crescimento e o desenvolvimento fetais. Nesse aspecto, é preciso ressaltar que o ácido acetilsalicílico, o álcool e as substâncias químicas presentes na fumaça do cigarro são agentes muito potentes, assim como substâncias ilícitas, por exemplo a cocaína. Qualquer agente passível de causar defeitos congênitos no feto é conhecido como ***teratógeno***.

Como metade dos genes fetais – os provenientes do pai – difere dos genes da mãe, o feto é, em essência, um transplante estranho na mãe. A integridade da barreira do sangue feto-materna também protege o feto do ataque pelo sistema imune da mãe.

Alterações hormonais e outras alterações durante a gravidez

Durante toda gravidez, as concentrações plasmáticas de estrogênio e de progesterona aumentam de modo contínuo (**Figura 17.34**). O estrogênio estimula o crescimento da massa muscular do útero, que finalmente suprirá a força contrátil necessária para o parto. A progesterona inibe a contratilidade uterina, de modo que o feto não seja expelido prematuramente. Durante aproximadamente os primeiros 2 meses de gestação, quase todo o estrogênio e a progesterona são supridos pelo corpo lúteo.

Lembre-se de que, se a gravidez não tivesse ocorrido, o corpo lúteo teria se degenerado dentro de 2 semanas após a sua formação. A persistência do corpo lúteo durante a gravidez se deve a um hormônio denominado **gonadotropina coriônica humana (hCG)**, que começa a ser secretado pelas células trofoblásticas aproximadamente na época em que elas começam a invadir o endométrio. A gonadotropina coriônica humana entra na circulação materna, e a detecção desse hormônio no plasma e/ou na urina da mãe é utilizada como teste de gravidez. Essa glicoproteína é muito semelhante ao LH e não apenas impede a degeneração do corpo lúteo, como também estimula fortemente sua secreção de esteroides. Por conseguinte, o sinal que preserva o corpo lúteo provém do concepto, não dos tecidos maternos. O resgate do corpo lúteo pela hCG fornece um exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual o fluxo de informação entre órgãos possibilita a integração dos processos fisiológicos. Ou seja, a hCG secretada no sangue materno pelos trofoblastos em desenvolvimento de origem embrionária estimula os ovários maternos a continuar a secreção de esteroides gonadais. Essa retroalimentação negativa sobre a secreção materna de gonadotropina impede os ciclos menstruais adicionais que de outro modo levariam à perda do embrião implantado.

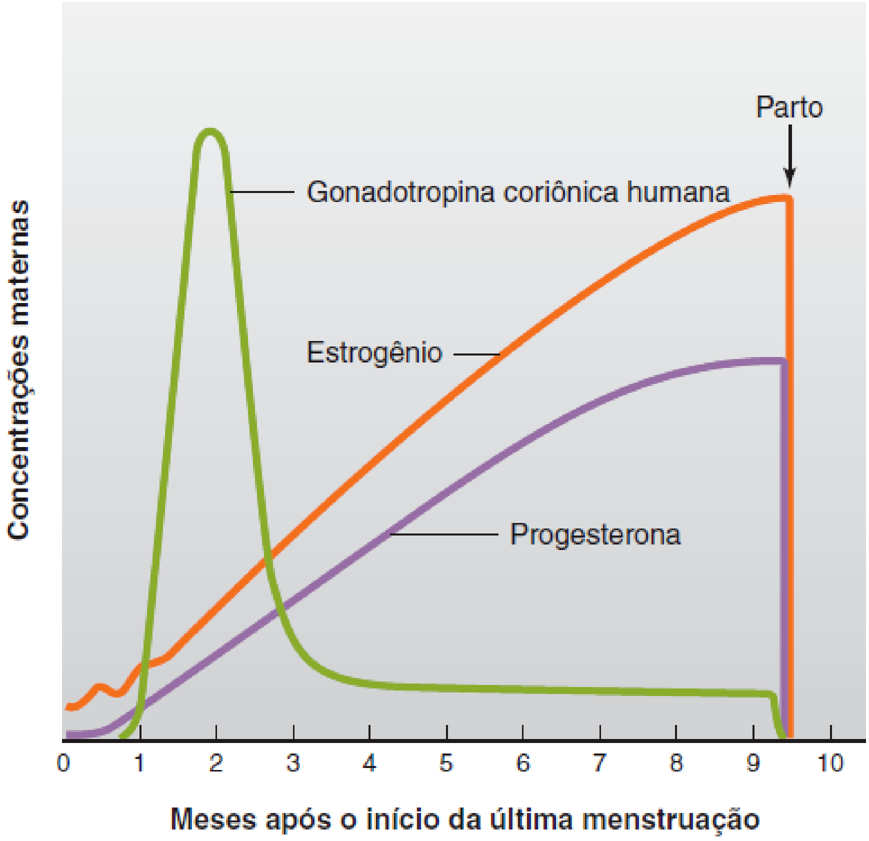


Figura 17.34 Concentrações maternas de estrogênio, progesterona e gonadotropina coriônica humana durante a gravidez. As curvas que mostram as concentrações hormonais não estão desenhadas em escala. Observe que as concentrações de estrogênio e progesterona alcançadas no sangue materno durante a gestação são muito mais altas do que durante um ciclo menstrual típico, conforme mostrado na Figura 17.22.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Por que as concentrações de progesterona e de estrogênio continuam aumentando durante a gravidez, embora a concentração de gonadotropina coriônica humana (hCG) diminua?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

A secreção de hCG alcança um pico dentro de 60 a 80 dias após a última menstruação (ver Figura 17.34). Em seguida, diminui tão rapidamente que, no final do terceiro mês, alcança uma baixa concentração que sofre pouca alteração durante toda a gestação. Em associação a essa diminuição na secreção de hCG, a placenta começa a secretar grandes quantidades de estrogênio e progesterona. Os aumentos muito pronunciados nas concentrações plasmáticas de estrogênio e de progesterona nos últimos 6 meses de gravidez devem-se à sua secreção pelas células trofoblásticas da placenta, e o corpo lúteo regride depois de 6 meses.

Um aspecto importante da secreção placentária de esteroides é o fato de que a placenta possui as enzimas necessárias para a síntese de progesterona, mas não aquelas necessárias para a formação de androgênios, que são os precursores do estrogênio. A

placenta é suprida com androgênios por intermédio dos ovários e das glândulas suprarrenais da mãe, bem como das glândulas suprarrenais *fetais*. A placenta converte os androgênios em estrogênios ao expressar a enzima aromatase.

A secreção de GnRH e, portanto, de LH e de FSH é poderosamente inibida por concentrações elevadas de progesterona na presença de estrogênio. Esses dois esteroides gonadais são secretados em altas concentrações pelo corpo lúteo e, em seguida, pela placenta durante toda a gestação, de modo que a secreção das gonadotropinas pela hipófise permanece extremamente baixa. Em consequência, não ocorrem ciclos ovarianos ou menstruais durante a gravidez.

As células trofoblásticas da placenta também produzem inibina e muitos outros hormônios que podem influenciar a mãe. Um hormônio singular que é secretado em quantidades muito grandes exerce efeitos semelhantes aos da prolactina e do hormônio do crescimento. Esse hormônio proteico, denominado **lactogênio placentário humano**, mobiliza as gorduras do tecido adiposo materno e estimula a produção de glicose no fígado (semelhante ao hormônio do crescimento) na mãe. Ele também estimula o desenvolvimento das mamas (semelhante à prolactina) na preparação para a lactação. A **relaxina** é outro hormônio produzido pela placenta; exerce efeitos principalmente sobre o sistema cardiovascular materno. Entre eles, destacam-se a vasodilatação e o aumento da complacência arteriolar, bem como aumentos do fluxo sanguíneo para o útero. Por fim, a relaxina pode facilitar o aumento da taxa de filtração glomerular materna, algo característico do ajuste renal normal durante a gravidez. O **Quadro 17.9** fornece um resumo de algumas das numerosas outras alterações fisiológicas, hormonais e não hormonais, da mãe durante a gravidez.

Pré-eclâmpsia e êmese gravídica. Cerca de 5 a 10% das mulheres grávidas retêm uma quantidade excessiva de líquido (edema), apresentam proteína na urina e hipertensão. Trata-se de sintomas de ***pré-eclâmpsia***. Quando ocorrem também convulsões, o distúrbio é denominado ***eclâmpsia***. Essas duas síndromes são coletivamente denominadas ***toxemia da gravidez*** e podem resultar em diminuição da taxa de crescimento e morte do feto. Os fatores responsáveis pela eclâmpsia não estão bem-estabelecidos, porém as evidências implicam fortemente a vasoconstrição anormal dos vasos sanguíneos maternos e a invasão inadequada do endométrio pelas células trofoblásticas, resultando em perfusão sanguínea deficiente da placenta.

Algumas mulheres padecem de ***êmese gravídica*** (popularmente conhecida como enjoo matinal), que se caracteriza por náuseas e vômitos durante os primeiros 3 meses (primeiro trimestre) de gravidez. A causa exata não é conhecida, porém a presença de concentrações elevadas de estrogênios e de outras substâncias pode ser responsável. A êmese gravídica também pode estar associada a um aumento da sensibilidade a odores, como os de determinados alimentos. Foi especulado que essa condição pode ter evoluído para impedir a ingestão de determinados alimentos passíveis de conter compostos alcaloides tóxicos ou de transportar parasitas ou outros organismos infecciosos capazes de prejudicar o feto em desenvolvimento.

Parturição

A gravidez humana normal tem uma duração aproximada de 40 semanas, contando a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual, ou de aproximadamente 38 semanas, contando a partir do dia da ovulação e da concepção. Durante as últimas semanas de gestação, ocorrem diversos eventos no útero e no feto, culminando no nascimento (parto) do lactente, seguido da eliminação da placenta. Todos esses eventos, incluindo o parto, são coletivamente denominados **parturição**. Durante a maior parte da gravidez, as células musculares lisas do miométrio estão relativamente desconectadas umas das outras, e o útero é selado em sua saída por fibras colágenas firmes e inflexíveis, que compõem o colo do útero. Essas características são mantidas principalmente pela progesterona. Durante as últimas semanas de gravidez, em consequência das concentrações crescentes de estrogênio, as células musculares lisas sintetizam *conexinas*, ou seja, proteínas que formam junções comunicantes entre as células, permitindo a ocorrência de contrações coordenadas do miométrio. Simultaneamente, o colo do útero amolece e torna-se flexível, graças à degradação de suas fibras colágenas, mediada enzimaticamente. A síntese das enzimas é mediada por uma variedade de mensageiros, incluindo estrogênio e prostaglandinas placentárias, cuja síntese é estimulada pelo estrogênio. O estrogênio também induz a expressão de receptores miometriais para o hormônio da neuro-hipófise, a ocitocina – um poderoso estimulante da contração do músculo liso uterino.

Quadro 17.9	Respostas maternas à gravidez.
Placenta	Secreção de estrogênio, progesterona, gonadotropina coriônica humana, inibina, lactogênio placentário humano e outros hormônios
Adeno-hipófise	Secreção aumentada de prolactina Secreta uma quantidade muito pequena de FSH e LH
Córtex suprarrenal	Secreção aumentada de aldosterona e cortisol
Neuro-hipófise	Secreção aumentada de vasopressina
Paratireoides	Secreção aumentada de paratormônio
Rins	Secreção aumentada de renina, eritropoetina e 1,25-di-hidroxivitamina D

	Retenção de sal e de água
	Causa: aumento da aldosterona, vasopressina e estrogênio
Mamas	Aumentam e desenvolvem uma estrutura glandular madura
	Causa: estrogênio, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano
Volume sanguíneo	Aumentado
	Causa: aumento do número total de eritrócitos pela eritropoetina e aumento do volume plasmático pela retenção de sal e de água; entretanto, o volume plasmático aumenta habitualmente mais do que os eritrócitos, levando, assim, a uma pequena diminuição do hematócrito
Renovação óssea	Aumentada
	Causa: aumento do paratormônio e da 1,25-di-hidroxivitamina D
Peso corporal	Aumento médio de 12,5 kg, dos quais 60% consistem em água
Circulação	Aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência periférica total (vasodilatação no útero, na pele, nas mamas, no tubo GI e nos rins), porém a pressão arterial média permanece constante
Respiração	Ocorre hiperventilação (diminuição da P_{CO_2} arterial), graças aos efeitos do aumento da progesterona
Metabolismo orgânico	Aumento da taxa metabólica
	Aumento da glicose plasmática, da gliconeogênese e da mobilização dos ácidos graxos
	Causa: hiporresponsividade à insulina, graças ao antagonismo da insulina pelo lactogênio placentário humano e pelo cortisol
Apetite e sede	Aumento (particularmente depois do primeiro trimestre)
RDA nutricional*	Aumento

*RDA – Ingestão Dietética Recomendada (do inglês, *Recommended Daily Allowance*).

O parto é produzido por fortes contrações rítmicas do miométrio. Na realidade, surgem contrações uterinas fracas e infrequentes com aproximadamente 30 semanas, as quais aumentam gradualmente tanto em intensidade quanto em frequência. Durante o último mês, todo o conteúdo do útero desloca-se para baixo, de modo que o feto quase a termo entra em contato com o colo do útero.

No início do trabalho de parto e no parto ou antes dele, a bolsa amniótica sofre ruptura, e o líquido amniótico flui pela vagina. Quando o trabalho de parto começa de fato, as contrações uterinas tornam-se fortes e ocorrem a intervalos de aproximadamente 10 a 15 minutos. As contrações começam na parte superior do útero e propagam-se para baixo.

À medida que as contrações aumentam de intensidade e de frequência, o colo do útero é gradualmente forçado a se abrir (dilatação) até alcançar um diâmetro máximo de aproximadamente 10 cm. Até esse ponto, as contrações ainda não moveram o feto para fora do útero. Nesse estágio, as contrações passam a mover o feto através do colo do útero e da vagina. Nessa ocasião, a mãe – fazendo força para baixo para aumentar a pressão abdominal – contribui com o efeito das contrações uterinas para o parto do lactente. Os vasos umbilicais e a placenta ainda estão funcionando, de modo que o lactente ainda não se desligou da mãe; entretanto, dentro de poucos minutos após o parto, tanto os vasos umbilicais quanto os vasos placentários sofrem constrição completa, interrompendo o fluxo sanguíneo para a placenta. Toda a placenta separa-se da parede uterina subjacente, e uma onda de contrações uterinas expulsa a placenta.

Em geral, a parturição prossegue automaticamente desde o início até o final e não necessita de intervenção médica significativa. Entretanto, em uma pequena porcentagem de casos, a posição do bebê ou alguma complicação materna podem interferir no parto normal. Em mais de 90% dos casos, a cabeça do bebê aponta para baixo e atua como cunha para dilatar o canal cervical quando começa o trabalho de parto (**Figura 17.35**). Em certas ocasiões, o bebê está orientado com alguma outra parte do corpo para baixo (***apresentação pélvica***). Essa apresentação pode exigir o parto cirúrgico do feto e da placenta por meio de incisão abdominal e uterina (***cesariana***). A posição cefálica do feto é importante por vários motivos. (1) Se o bebê não estiver orientado cefalicamente, outra parte de seu corpo estará em contato com o colo do útero, constituindo geralmente uma cunha menos efetiva. (2) Graças ao grande diâmetro da cabeça em comparação com o restante do corpo, se o corpo fosse passar em primeiro lugar através do canal cervical, esse poderia obstruir a passagem da cabeça, levando a problemas quando o bebê parcialmente expulso tentasse respirar. (3) Se o cordão umbilical ficar retido entre a parede do canal e a cabeça ou o tórax do

bebê, pode ocorrer compressão mecânica dos vasos umbilicais. Entretanto, apesar desses problemas potenciais, muitos bebês que não têm orientação cefálica nascem sem quaisquer dificuldades significativas.

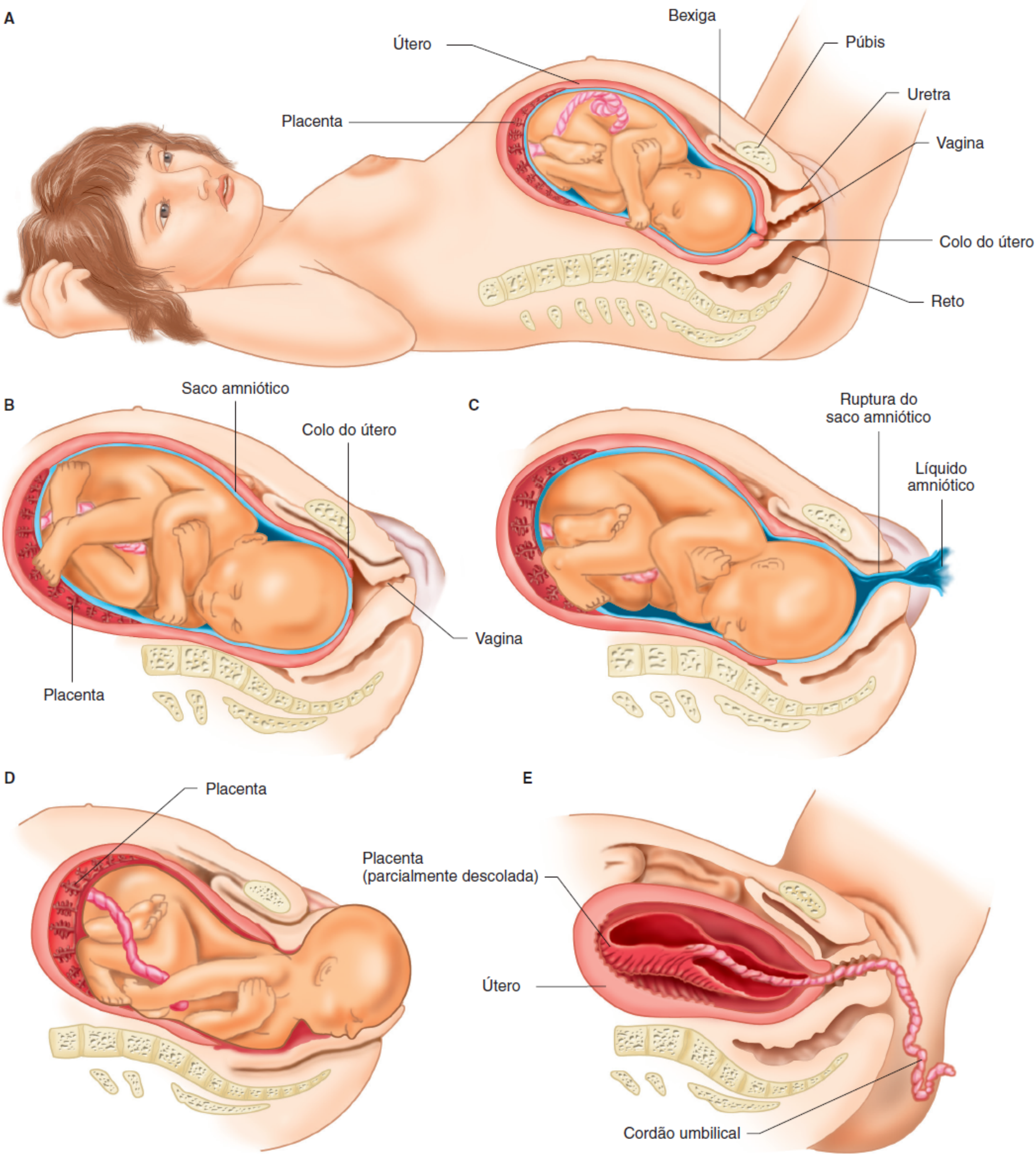


Figura 17.35 Estágios da parturição. **A.** A parturição ainda não começou. **B.** O colo do útero está se dilatando. **C.** O colo do útero está totalmente dilatado, e a cabeça do feto está entrando no canal cervical; a bolsa amniótica sofreu ruptura, e o líquido amniótico escapa. **D.** O feto está se movendo através da vagina. **E.** A placenta está se soltando da parede uterina, preparando-se para sua expulsão.

Mecanismos que controlam os eventos da parturição

- As células musculares lisas do miométrio possuem ritmicidade inerente e são capazes de contrações autônomas, as quais são facilitadas quando o músculo é distendido pelo feto em crescimento
- O útero gestante próximo a termo e durante o trabalho de parto secreta várias prostaglandinas (PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$), que são potentes estimuladores da contração do músculo liso uterino
- A **ocitocina**, um dos hormônios liberados pela neuro-hipófise, é um potente estimulante do músculo uterino. Atua não apenas diretamente sobre o músculo liso uterino, como também o estimula a sintetizar as prostaglandinas. O ocitocina é secretada de modo reflexo pela neuro-hipófise em consequência de impulsos neurais para o hipotálamo, que se originam de

receptores presentes no útero, particularmente no colo do útero. Além disso, conforme assinalado anteriormente, o número de receptores de ocitocina no útero aumenta durante as últimas semanas de gestação. Por conseguinte, a resposta contrátil a qualquer concentração plasmática determinada de ocitocina aumenta acentuadamente na parturição

- Durante toda a gestação, a progesterona exerce um efeito inibidor poderoso essencial sobre as contrações uterinas, diminuindo a sensibilidade do miométrio ao estrogênio, à ocitocina e às prostaglandinas. Entretanto, diferentemente da situação observada em muitas outras espécies, a taxa de secreção de progesterona não diminui nem antes nem durante a parturição nas mulheres (até depois do delivramento da placenta, que constitui a fonte de progesterona); por conseguinte, a retirada da progesterona não é importante na parturição humana.

Esses mecanismos são mostrados na **Figura 17.36**. Uma vez iniciadas, as contrações uterinas exercem um efeito de retroalimentação positiva sobre elas próprias, tanto por meio de facilitação local das contrações uterinas inerentes quanto por estimulação reflexa da secreção de ocitocina. Ainda não se esclareceu precisamente qual a importância relativa de todos esses fatores na *iniciação* da parturição. Uma hipótese aventada é a de que a unidade fetoplacentária, mais do que a mãe, constitui a fonte dos sinais de iniciação da parturição. Ou seja, o feto começa a superar a capacidade da placenta de suprir oxigênio e nutrientes, bem como de remover os produtos de degradação. Isso leva à produção fetal de sinais hormonais, como o ACTH. Outra teoria é a da existência de um "relógio placentário", que atua por meio da produção placentária de CRH, sinalizando a produção fetal de ACTH. De qualquer modo, os aumentos mediados pelo ACTH na produção de esteroides suprarrenais do feto parecem constituir um sinal importante para a mãe na iniciação da parturição. Seja ele um sinal proveniente do feto, da placenta ou de ambos, a iniciação da parturição fornece outro exemplo excelente do princípio geral de fisiologia segundo o qual o fluxo de informação – nesse caso, da unidade fetoplacentária para o encéfalo e a hipófise da mãe – possibilita a integração dos processos fisiológicos.

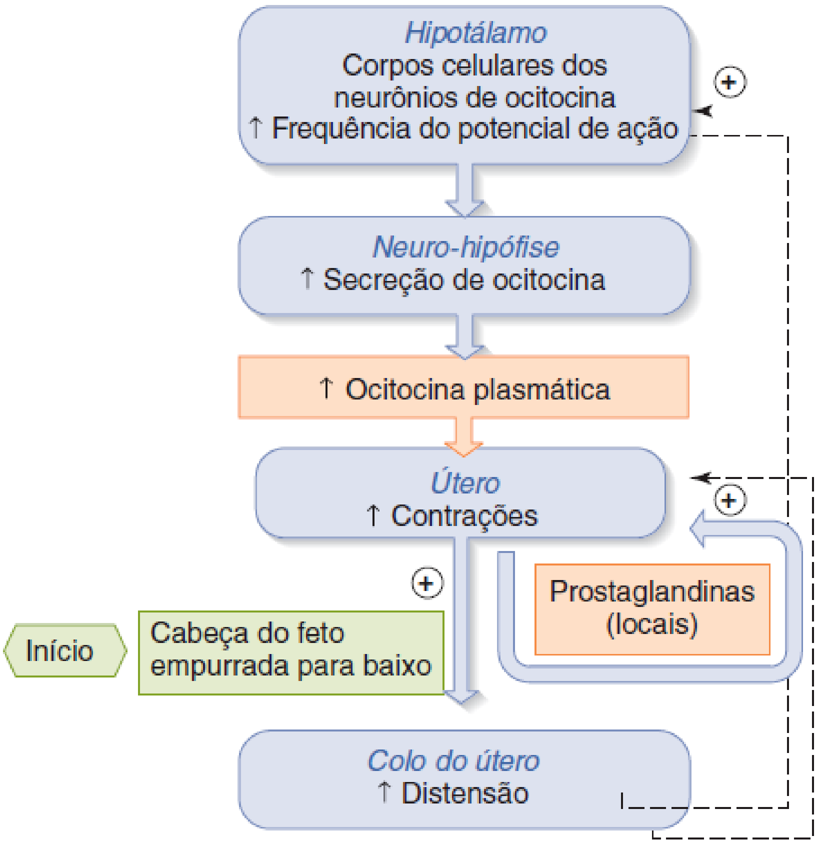


Figura 17.36 Fatores que estimulam as contrações uterinas durante a parturição. Observe a natureza de retroalimentação positiva de vários dos impulsos.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Se um feto a termo for orientado com os pés em primeiro lugar no útero, a parturição pode não ocorrer de maneira adequada. Por quê?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As ações das prostaglandinas sobre a parturição são as últimas de uma série de efeitos das prostaglandinas sobre o sistema reprodutor feminino. Essas ações estão resumidas no **Quadro 17.10**.

Lactação

A produção e a secreção de leite pelas **glândulas mamárias**, localizadas dentro das mamas, são denominadas **lactogênese**. As glândulas mamárias aumentam tanto no tamanho quanto no número de células no final da gestação. Depois do nascimento do lactente, ocorrem produção e secreção de leite, um processo também conhecido como **lactação** (ou amamentação). Cada mama contém numerosas glândulas mamárias, cada uma delas com ductos que se ramificam por todo o tecido e convergem para os mamilos (**Figura 17.37**). Esses ductos começam em estruturas semelhantes a sacos, denominadas **alvéolos** (o mesmo termo é empregado para descrever os sacos aéreos dos pulmões). Os alvéolos da mama, que constituem o local de secreção de leite, assemelham-se a cachos de uvas, com os cabos que terminam nos ductos. Os alvéolos e os ductos imediatamente adjacentes a eles são circundados por células contráteis especializadas, denominadas **células mioepiteliais**.

Quadro 17.10	**Alguns efeitos das prostaglandinas* sobre o sistema reprodutor feminino.**	
Local de produção	**Ação das prostaglandinas**	**Resultado**
Folículo antral final	Estimulam a produção de enzimas digestivas	Ruptura do folículo
Corpo lúteo	Podem interferir na secreção e função hormonais	Morte do corpo lúteo
Útero	Causam constrição dos vasos sanguíneos no endométrio Provocam alterações nos vasos sanguíneos e nas células do endométrio no início da gravidez	Início da menstruação Facilita a implantação
	Aumentam a contração do miométrio Provocam amadurecimento do colo do útero	Ajuda a iniciar tanto a menstruação quanto a parturição Facilita a dilatação cervical durante a parturição

*O termo *prostaglandinas* é usado livremente aqui, como de costume na fisiologia da reprodução, para incluir todos os eicosanoides.

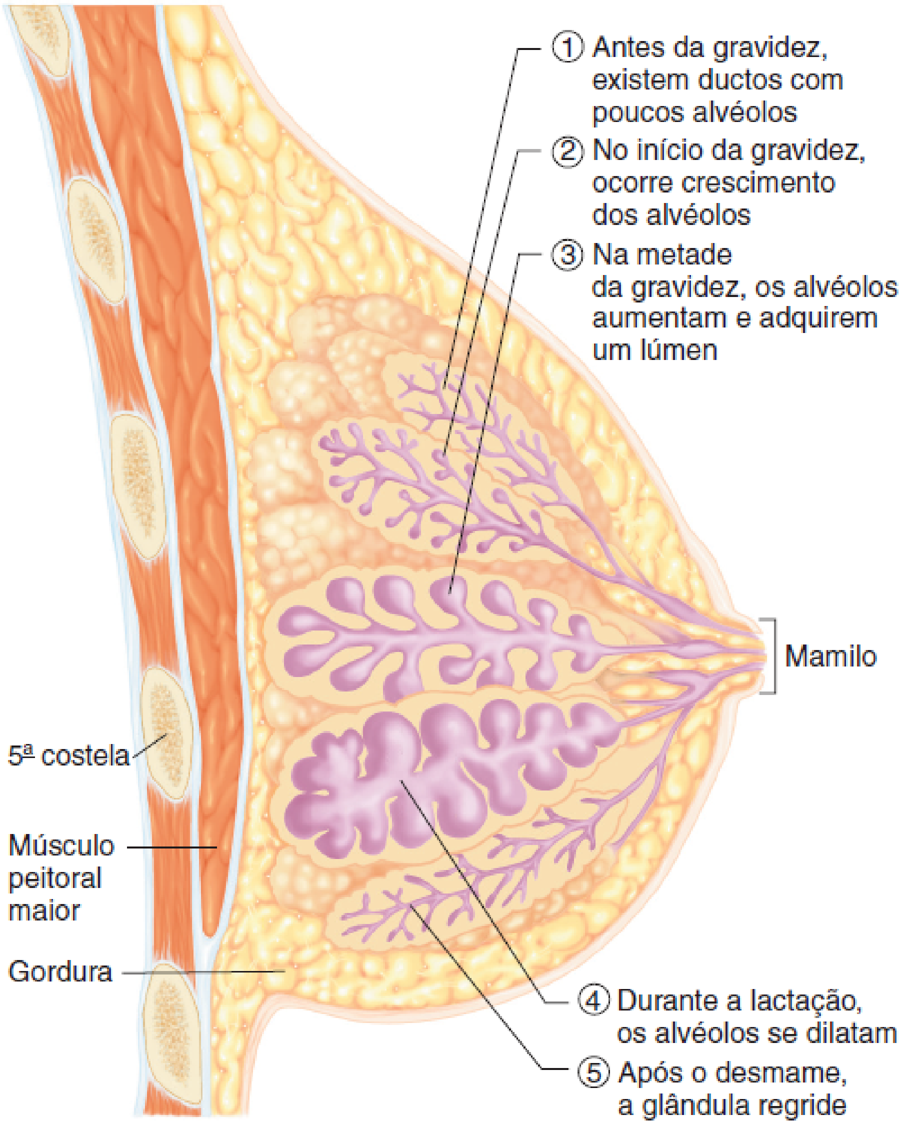


Figura 17.37 Anatomia da mama. Os números referem-se às alterações sequenciais que ocorrem com o passar do tempo.

Antes da puberdade, as mamas são pequenas, com pouca estrutura glandular interna. Com o início da puberdade na mulher, o aumento da concentração de estrogênio estimula o crescimento e a ramificação dos ductos, porém com desenvolvimento relativamente pequeno dos alvéolos. Grande parte do aumento das mamas nessa ocasião deve-se ao depósito de gordura. A secreção de progesterona também começa na puberdade, durante a fase lútea de cada ciclo, e esse hormônio contribui para o crescimento das mamas, estimulando o crescimento dos alvéolos.

Durante cada ciclo menstrual, as mamas sofrem flutuações em associação às mudanças nas concentrações sanguíneas de estrogênio e de progesterona. Essas alterações são pequenas em comparação com o aumento da mama, que ocorre durante a gestação em consequência dos efeitos estimulantes das concentrações plasmáticas elevadas de estrogênio, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano. Com exceção da prolactina, que é secretada pela adeno-hipófise materna, esses hormônios são secretados pela placenta. Sob a influência desses hormônios, as estruturas tanto ductais quanto alveolares desenvolvem-se por completo.

Conforme descrito no Capítulo 11, outros fatores influenciam a secreção de prolactina pelas células da adeno-hipófise. Essas células são inibidas pela **dopamina**, secretada pelo hipotálamo, e provavelmente estimuladas por pelo menos um **fator de liberação da prolactina (PRF)**, também secretado pelo hipotálamo (a identidade química do PRF nos humanos ainda é incerta). A dopamina e o PRF secretados pelo hipotálamo são hormônios hipofisiotrópicos, que alcançam a adeno-hipófise por meio dos vasos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Esse controle hipofisiotrópico positivo e negativo da secreção de prolactina lembra o duplo controle hipofisiotrópico do hormônio do crescimento descrito na Figura 11.28 e fornece um exemplo do princípio geral de fisiologia segundo o qual as funções são controladas por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição.

Sob a influência inibitória dominante da dopamina, a secreção de prolactina é baixa antes da puberdade. Em seguida, aumenta de modo considerável na puberdade das mulheres, mas não dos homens, estimulada pelo aumento da concentração plasmática de estrogênio que ocorre nessa ocasião. Durante a gravidez, observa-se um acentuado aumento adicional na secreção de prolactina, graças à estimulação pelo estrogênio.

A prolactina é o principal hormônio que estimula a produção de leite. Todavia, apesar do fato de que as concentrações de prolactina estão elevadas, e as mamas estão consideravelmente aumentadas e totalmente desenvolvidas com o progresso da gestação, não há habitualmente secreção de leite. Isso se deve ao fato de que o estrogênio e a progesterona, presentes em grandes concentrações, impedem a produção de leite ao inibir essa ação da prolactina sobre as mamas. Por conseguinte, embora o estrogênio provoque aumento da secreção de prolactina e atue com a prolactina para promover o crescimento e a diferenciação das mamas, ele – juntamente com a progesterona – inibe a capacidade da prolactina de induzir a produção de leite. O parto remove a fonte – a placenta – das grandes quantidades de estrogênio e de progesterona e, consequentemente, retira a inibição exercida sobre a produção de leite.

A diminuição do estrogênio após o parto também provoca uma diminuição na secreção basal de prolactina a partir de suas concentrações máximas no final da gestação. Depois de vários meses, a prolactina retorna às suas concentrações anteriores à gravidez, mesmo quando a mãe continua amamentando. Entretanto, sobrepostos a essas concentrações basais, ocorrem grandes surtos secretores de prolactina durante cada período de amamentação. Os pulsos episódicos de prolactina constituem sinais para a manutenção da produção de leite pelas mamas. Em geral, esses pulsos cessam vários dias após a mãe interromper por completo a amamentação do lactente, porém continuam enquanto durar a amamentação.

Os reflexos que medeiam os surtos de prolactina (**Figura 17.38**) são iniciados por impulsos aferentes dos receptores dos mamilos estimulados pela sucção para o hipotálamo. O principal efeito desses impulsos consiste em inibir os neurônios hipotalâmicos que liberam dopamina.

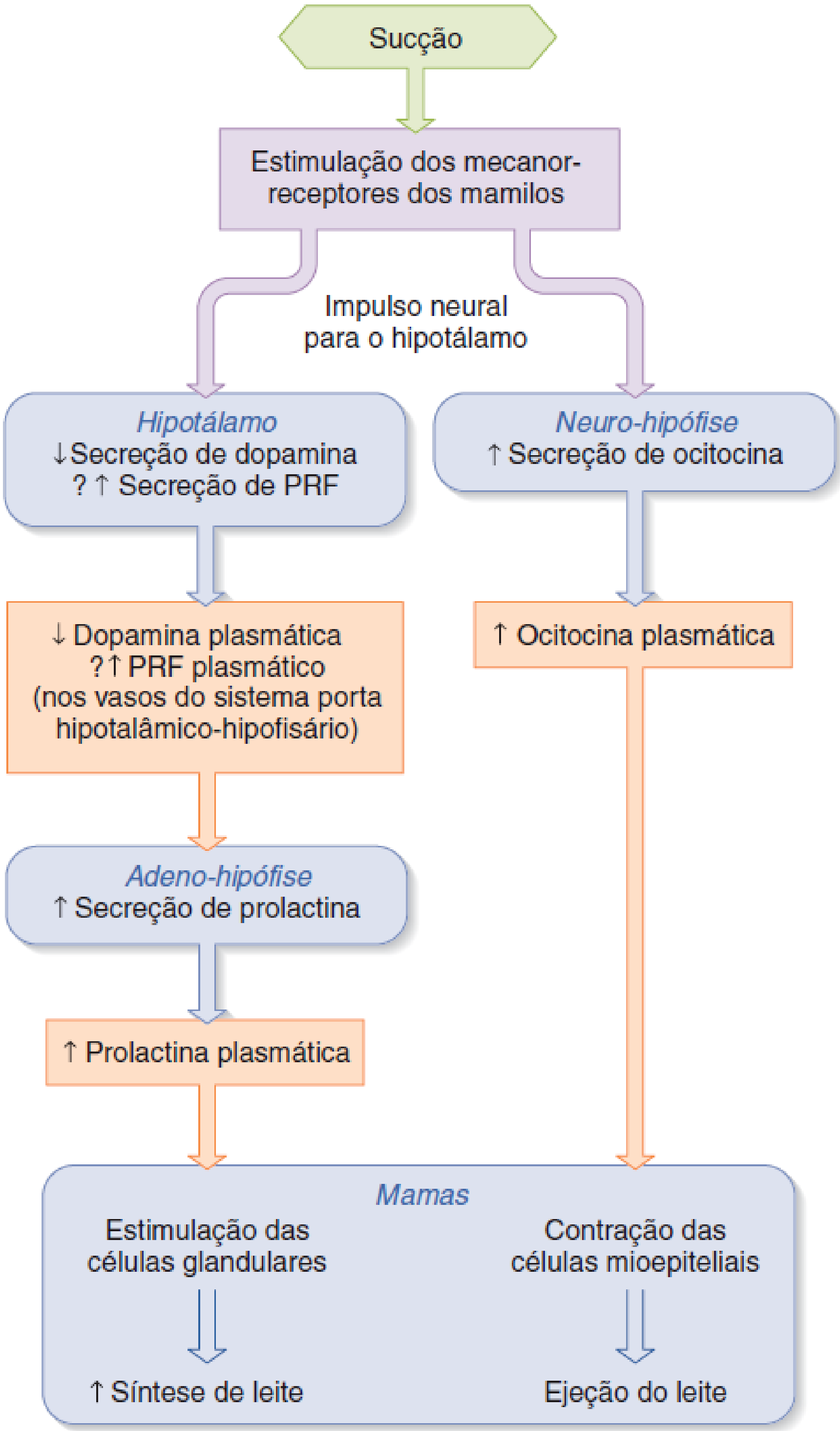


Figura 17.38 Principais controles da secreção de prolactina e de ocitocina durante a amamentação. A importância dos PRF (fatores de liberação da prolactina) nos seres humanos não é conhecida (indicada por ?).

Outro processo reflexo é importante para a lactação. O leite é secretado no lúmen dos alvéolos, porém o lactente não consegue sugar o leite para fora da mama. Ele precisa ser inicialmente transferido para dentro dos ductos, a partir dos quais pode ser sugado. Esse movimento é denominado **reflexo de ejeção do leite** (também conhecido como "descida" do leite) e obtido pela contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos. A contração está sob o controle da ocitocina, liberada de modo reflexo pelos neurônios da neuro-hipófise em resposta à sucção (ver Figura 17.38). Os centros cerebrais superiores também podem ter importante influência sobre a liberação de ocitocina; a mãe durante a lactação pode, na verdade, expelir leite quando ouve o seu bebê chorar ou até mesmo quando pensa em amamentar.

A sucção também inibe o eixo hipotálamo–hipófise–ovário em uma variedade de etapas, com consequente bloqueio da ovulação. Isso se deve provavelmente a um aumento da prolactina, que inibe diretamente a secreção de gonadotropinas e os neurônios de GnRH do hipotálamo. Se a sucção continuar em uma alta frequência, pode ocorrer retardo da ovulação durante meses a anos. Esse controle de natalidade "natural" pode ajudar a espaçar as gestações. Quando são acrescentados suplementos à dieta do lactente e a frequência da sucção diminui, entretanto, a maioria das mulheres volta a ter ovulação, embora continue

amamentando. Contudo, a ovulação pode recomeçar até mesmo sem diminuição da amamentação. Se não for utilizado um controle de natalidade adequado, poderá ocorrer uma gravidez não planejada na mulher durante a amamentação.

Após o parto, as mamas secretam inicialmente um líquido aquoso e rico em proteínas, denominado **colostro**. Depois de cerca de 24 a 48 horas, a secreção do leite propriamente dito começa. O leite contém seis nutrientes principais: água, proteínas, lipídios, o carboidrato lactose (açúcar do leite), minerais e vitaminas.

O colostro e o leite também contêm anticorpos, leucócitos e outros mensageiros do sistema imune, todos os quais são importantes para proteção do recém-nascido, bem como para a ativação a longo prazo do próprio sistema imune da criança. O leite também contém muitos fatores de crescimento e hormônios, os quais suspeita-se que possam ajudar no desenvolvimento e na maturação dos tecidos, bem como um grande número de neuropeptídios e opioides endógenos, que podem modelar sutilmente o encéfalo e o comportamento do lactente. Algumas dessas substâncias são sintetizadas pelas próprias mamas, não apenas transportadas do sangue para o leite. As razões pelas quais as proteínas do leite podem entrar no sangue do recém-nascido são: (1) a não desnaturação delas pela baixa acidez gástrica do recém-nascido; e (2) a maior permeabilidade do epitélio intestinal do recém-nascido às proteínas em comparação com o epitélio do adulto.

Infelizmente, agentes infecciosos, incluindo o vírus que provoca AIDS, também podem ser transmitidos através do leite materno, assim como algumas substâncias e fármacos. Por exemplo, a concentração de álcool no leite materno é aproximadamente a mesma do plasma materno.

O aleitamento materno durante pelo menos os primeiros 6 a 12 meses é fortemente recomendado pelos profissionais de saúde. Nos países menos desenvolvidos, onde fórmulas alternativas frequentemente são contaminadas ou nutricionalmente inadequadas, em virtude de sua diluição ou refrigeração inadequadas, o aleitamento materno reduz de modo significativo as doenças e a taxa de mortalidade dos lactentes. Nos EUA, os efeitos sobre a sobrevida dos lactentes habitualmente não são aparentes, porém o aleitamento materno diminui a gravidade das infecções gastrintestinais, possui efeitos positivos sobre a interação mãe–lactente, é econômico e traz benefícios a longo prazo para a saúde. O leite bovino tem muitos dos constituintes do leite materno, mas nem todos, além de frequentemente se apresentarem em concentrações muito diferentes; também é difícil reproduzir o leite materno em uma fórmula comercial.

Contracepção

Do ponto de vista fisiológico, a gravidez não começa na fertilização, mas sim após a implantação estar completa, ou seja, aproximadamente 1 semana *depois* da fertilização. Os métodos de controle da natalidade que atuam antes da implantação são denominados ***contraceptivos*** (**Quadro 17.11**). Os procedimentos que causam a morte do embrião ou do feto após a implantação são denominados abortos, e as substâncias químicas usadas para induzir aborto são chamadas ***abortivos***.

Algumas formas de contracepção, como a vasectomia, a ligadura tubária, os diafragmas e capuzes vaginais, os espermicidas e os preservativos masculinos, impedem que os espermatozoides alcancem o óvulo. Além disso, os preservativos reduzem de modo significativo o risco de ***doenças sexualmente transmissíveis*** (***DST***), como AIDS, sífilis, gonorreia, clamídias e herpes.

Os ***contraceptivos orais*** baseiam-se no fato de que o estrogênio e a progesterona podem inibir a liberação das gonadotropinas pela hipófise, impedindo, assim, a ovulação. Um tipo de contraceptivo oral consiste em uma combinação de um estrogênio sintético e uma substância semelhante à progesterona (um progestógeno ou progestina). Outro tipo é a denominada minipílula, que contém apenas a substância semelhante à progesterona. Na atualidade, os contraceptivos orais, em particular as minipílulas, nem sempre impedem a ovulação; entretanto, são ainda efetivos, visto que possuem outros efeitos contraceptivos. Por exemplo, os progestógenos afetam a composição do muco cervical, reduzindo a capacidade dos espermatozoides de passar pelo colo do útero. Além disso, inibem a proliferação do endométrio induzida pelo estrogênio, tornando-o inóspito para a implantação. Existem diferentes formulações de ambas as categorias – podem-se encontrar mais detalhes em www.fda.gov.

Os dispositivos de administração que utilizam outras vias distintas da via oral para contracepção incluem implantes subcutâneos, injeções intramusculares, discos adesivos e anéis vaginais. O ***dispositivo intrauterino*** (***DIU***) atua além da fase de fertilização, porém antes do início ou do término da implantação. O DIU pode ser de natureza hormonal ou elementar (p. ex., cobre). O mecanismo de ação inclui o adelgaçamento ou a ruptura do revestimento endometrial, impedindo a implantação.

Além dos métodos usados antes da relação sexual (contracepção pré-coito), dispõe-se de uma variedade de fármacos usados dentro de 72 horas *após* a relação sexual (contracepção pós-coito ou de emergência). Esses fármacos interferem mais comumente na ovulação, no transporte do concepto até o útero ou na implantação. Uma abordagem consiste na administração de uma alta dose de estrogênio ou de duas doses grandes (com intervalo de 12 horas) de um contraceptivo oral combinado de estrogênio–progestina. Outra abordagem tem utilizado o fármaco ***mifepristona***, que possui atividade antiprogesterona, visto que se liga competitivamente aos receptores de progesterona no útero, porém não os ativa. O antagonismo dos efeitos da progesterona provoca erosão do endométrio e aumento das contrações das tubas uterinas e do miométrio. A mifepristona também pode ser usada posteriormente, durante a gravidez, como abortivo.

Quadro 17.11 Algumas formas de contracepção.

Método	Taxa de fracasso no primeiro ano*	Mecanismo fisiológico de efetividade

Métodos de barreira	12 a 23%	Impedem a entrada dos espermatozoides no útero
Preservativos (♂ e ♀)		
Diafragma/capuz cervical (♀)		
Espermicidas (♀)	20 a 50%	Matam os espermatozoides na vagina (após a inseminação)
Esterilização	<, 0,5%	
Vasectomia (♂)		Impede que os espermatozoides façam parte do líquido seminal
Ligadura tubária (♀)		Impede o espermatozoide de alcançar o óvulo
Dispositivo intrauterino (DIU) (♀)	<, 3%	Impede a implantação do blastocisto
Estrogênios e/ou progestinas		Impedem a ovulação ao suprimir o surto de LH (retroalimentação negativa); provocam espessamento do muco cervical (impedindo a entrada dos espermatozoides no útero); alteram o endométrio para impedir a implantação do blastocisto
Contraceptivos orais (♀)	3%	
Contracepção oral de emergência (♀)	1%	
Progestinas injetáveis ou implantáveis (♀)	<, 0,5%	
Transdérmicos (adesivo transdérmico) (♀)	1 a 2%	
Anel vaginal (♀)	1 a 2%	

*As taxas de fracasso pressupõem um uso consistente e adequado.

De Hall, J. E., Infertility and Fertility Control, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, 2004; Rosen, M., and Cedars, M. I., Female Reproductive Endocrinology and Infertility, *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed., McGraw-Hill, 2004; ACOG Practice Bulletin, Emergency Contraception, *Obstet. Gynecol*. 2005, 106:1443–52. Ver também www.fda.gov.

Notas:

Os espermicidas são frequentemente usados em combinação com diafragma/capuz cervical e preservativos.

Apenas os preservativos são efetivos para evitar doenças sexualmente transmissíveis.

A esponja cervical tornou-se novamente disponível em 2009.

O método da tabela (abstinência na época da ovulação) e o coito interrompido (retirada) não estão listados, visto que não são confiáveis.Apenas a abstinência total é 100% efetiva na prevenção da gravidez.

O ***método da tabela*** utiliza a abstenção de relação sexual próximo à época da ovulação. Infelizmente, é difícil estabelecer com precisão o momento da ovulação, mesmo com técnicas laboratoriais. Por exemplo, a pequena elevação da temperatura corporal ou a alteração do epitélio vaginal, ambos indicadores de ovulação, só ocorrem *depois* da ovulação. Essa dificuldade, associada à acentuada variabilidade da época de ovulação em muitas mulheres – do dia 5 ao dia 15 do ciclo – explica por que o método da tabela apresenta uma elevada taxa de fracasso.

Ainda não se dispõe de nenhum agente químico efetivo para a contracepção masculina. Foi proposta a administração de baixas doses de testosterona como contraceptivo masculino, visto que ela diminui a estimulação das células de Leydig e de Sertoli pelo FSH e LH, respectivamente, porém mantendo a libido.

Infertilidade

Com relações sexuais não protegidas e nenhum método de bloqueio da concepção, cerca de 85% dos casais concebem durante o primeiro ano. Nos EUA, cerca de 12% dos homens e das mulheres em idade reprodutiva são inférteis. Os números de homens e mulheres inférteis são aproximadamente iguais até cerca de 30 anos de idade, quando a infertilidade se torna mais prevalente nas mulheres. Em muitos casos, a infertilidade pode ser tratada com sucesso com fármacos, inseminação artificial e cirurgia corretiva.

Quando não é possível tratar a causa da infertilidade, ela pode ser algumas vezes contornada em mulheres pela técnica de ***fertilização in vitro***. Em primeiro lugar, a mulher recebe injeções de fármacos que estimulam a produção de múltiplos óvulos. Imediatamente antes da ovulação, pelo menos um óvulo é então retirado do ovário com uma agulha inserida no ovário através da parte superior da vagina ou parte inferior da parede abdominal. O óvulo é colocado em uma placa por vários dias com espermatozoides. Quando o óvulo fertilizado já se desenvolveu em um grupo de 2 a 8 células, ele é transferido para o útero da mulher. A taxa de sucesso desse procedimento, quando se transfere um óvulo, pode ser de até 30%.

17.20 Menopausa

Em torno dos 50 a 52 anos de idade, em média, os ciclos menstruais da mulher tornam-se menos regulares. A fase da vida durante a qual essa irregularidade menstrual começa é denominada **perimenopausa**. Por fim, os ciclos menstruais cessam por completo em todas as mulheres; quando esse período ultrapassa 12 meses, essa interrupção é conhecida como **menopausa**. A cessação da função reprodutora envolve muitas alterações físicas e algumas psicológicas.

A menopausa e a função irregular que leva à sua ocorrência são causadas principalmente por insuficiência ovariana. Os ovários perdem a sua capacidade de responder às gonadotropinas, principalmente porque a maioria dos folículos ovarianos e óvulos (senão todos) já desapareceu nessa ocasião em decorrência de atresia. O hipotálamo e a adeno-hipófise continuam funcionando de modo relativamente normal, conforme demonstrado pela secreção das gonadotropinas em maiores quantidades. A principal razão disso é que a diminuição das concentrações plasmáticas de estrogênio e inibina resulta em menos inibição da secreção de gonadotropinas por retroalimentação negativa.

Em geral, uma pequena quantidade de estrogênio persiste no plasma depois da menopausa, principalmente proveniente da conversão periférica dos androgênios suprarrenais em estrogênio pela aromatase; entretanto, a concentração é inadequada para manter os tecidos dependentes de estrogênio. As mamas e os órgãos genitais gradualmente sofrem atrofia. O adelgaçamento e o ressecamento do epitélio vaginal podem tornar a relação sexual dolorosa. Como o estrogênio é um potente hormônio protetor dos ossos, podem ocorrer diminuições significativas da massa óssea (***osteoporose***). Isso leva a um risco aumentado de fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa. As ***ondas de calor*** tão típicas da menopausa consistem em sensações súbitas e periódicas de calor, dilatação das arteríolas cutâneas e sudorese acentuada. Acredita-se que os efeitos do estrogênio nas regiões de regulação da temperatura do hipotálamo sejam, pelo menos em parte, responsáveis pelas ondas de calor. Além disso, a incidência de doença cardiovascular aumenta depois da menopausa.

Muitos dos sintomas associados à menopausa, bem como o desenvolvimento de osteoporose, podem ser reduzidos pela administração de estrogênio. Entretanto, a conveniência da administração de estrogênio a mulheres na pós-menopausa é controversa, visto que aumenta o risco de desenvolvimento dos cânceres endometrial uterino e de mama.

SEÇÃO C | RESUMO

Anatomia

I. A genitália interna feminina é constituída por ovários, tubas uterinas, útero, colo do útero e vagina.
II. A genitália externa feminina inclui o monte do púbis, os lábios do pudendo, o clitóris e o vestíbulo da vagina. Essas estruturas também são conhecidas como vulva.

Funções ovarianas

I. As gônadas femininas, os ovários, produzem óvulos e secretam estrogênio, progesterona e inibina.
II. As duas divisões meióticas da ovogênese fazem com que cada óvulo tenha 23 cromossomos, diferentemente dos 46 cromossomos das ovogônias originais.
III. O folículo consiste no óvulo, nas camadas internas de células da granulosa que circundam o óvulo e camadas externas de células tecais.
IV. No início de cada ciclo menstrual, um grupo de folículos pré-antrais e antrais iniciais continua se desenvolvendo; todavia, logo em seguida, apenas o folículo dominante continua o seu desenvolvimento até alcançar maturidade completa e ovulação.
V. Depois da ovulação, as células remanescentes do folículo dominante diferenciam-se no corpo lúteo, cuja duração é de cerca de 10 a 14 dias se não ocorrer gravidez.
VI. O ciclo menstrual pode ser dividido, de acordo com os eventos ovarianos, em uma fase folicular e uma fase lútea, cada uma com duração aproximada de 14 dias; essas duas fases são separadas pela ovulação.

Controle da função ovariana

I. O ciclo menstrual resulta de uma interação finamente sintonizada dos hormônios secretados pelos ovários, pela adeno-hipófise e pelo hipotálamo.
II. Durante as fases foliculares inicial e média, o FSH estimula as células da granulosa a proliferar e secretar estrogênio, enquanto o LH estimula as células tecais a proliferar e produzir os androgênios usados pelas células da granulosa na síntese de estrogênio.
    a. Durante esse período, o estrogênio exerce uma retroalimentação negativa sobre a adeno-hipófise, inibindo a secreção das gonadotropinas. Ele também inibe a secreção de GnRH pelo hipotálamo.
    b. A inibina inibe preferencialmente a secreção de FSH.
III. Durante a fase folicular tardia, o estrogênio plasmático aumenta, desencadeando um surto de LH, que causa então, por intermédio das células da granulosa, a finalização da primeira divisão meiótica do óvulo, bem como sua maturação citoplasmática, a ovulação e a formação do corpo lúteo.
IV. Durante a fase lútea, sob a influência de pequenas quantidades de LH, o corpo lúteo secreta progesterona e estrogênio. A regressão do corpo lúteo leva à cessação da secreção desses hormônios.
V. A secreção de GnRH e das gonadotropinas é inibida durante a fase lútea pela combinação de progesterona, estrogênio e inibina.

Alterações uterinas no ciclo menstrual

I. A fase folicular ovariana é equivalente às fases menstrual e proliferativa uterinas, sendo o primeiro dia da menstruação também o primeiro dia do ciclo. A fase lútea ovariana equivale à fase secretora uterina.
   a. A menstruação ocorre quando as concentrações plasmáticas de estrogênio e progesterona diminuem em consequência da regressão do corpo lúteo.
   b. Durante a fase proliferativa, o estrogênio estimula o crescimento do endométrio e do miométrio e faz com que o muco cervical seja facilmente penetrável pelos espermatozoides.
   c. Durante a fase secretora, a progesterona converte o endométrio preparado pelo estrogênio em um tecido secretor e torna o muco cervical relativamente impermeável aos espermatozoides. Além disso, inibe as contrações uterinas.

Outros efeitos dos esteroides gonadais

I. Os numerosos efeitos do estrogênio e da progesterona estão resumidos no Quadro 17.8.
II. Os androgênios são produzidos nas mulheres e desempenham várias funções, incluindo crescimento dos pelos púbicos e axilares.
III. O excesso de androgênio pode causar virilização.

Puberdade

I. Na puberdade, o eixo hipotálamo–hipófise–gônadas torna-se ativo em consequência de uma alteração da função cerebral, que possibilita um aumento da secreção de GnRH.
II. O primeiro sinal da puberdade consiste no aparecimento dos pelos púbicos e axilares.

Resposta sexual feminina

I. A relação sexual resulta em aumento do fluxo sanguíneo e das contrações musculares em todo o corpo.
II. Os androgênios parecem ser importantes na libido das mulheres.

Gravidez

I. Após a ovulação, o óvulo é transportado na tuba uterina, onde é fertilizado por um espermatozoide que sofreu capacitação e reação acrossômica.
II. Após a fertilização, o óvulo sofre a sua segunda divisão meiótica, e os núcleos do óvulo e do espermatozoide se fundem. As reações no óvulo bloqueiam a penetração de outros espermatozoides e desencadeiam a divisão celular e a embriogênese.
III. O concepto sofre clivagem, transformando-se finalmente em um blastocisto, que se implanta no endométrio aproximadamente 7 dias após a ovulação.
   a. O trofoblasto dá origem à parte fetal da placenta, enquanto a massa celular interna desenvolve-se no embrião propriamente dito.
   b. Embora não se misturem, o sangue fetal e o sangue materno fluem através da placenta, realizando trocas de gases, nutrientes, hormônios, produtos de degradação e outras substâncias.
   c. O feto é circundado pelo líquido amniótico na bolsa amniótica.
IV. A progesterona e o estrogênio necessários para manter o útero durante a gravidez provêm do corpo lúteo durante os primeiros 2 meses de gestação, sendo a sua secreção estimulada pela gonadotropina coriônica humana produzida pelo trofoblasto.
V. Durante os 7 meses finais da gravidez, o corpo lúteo regride e a própria placenta passa a produzir grandes quantidades de progesterona e estrogênio.
VI. As concentrações elevadas de progesterona, na presença de estrogênio, inibem a secreção de GnRH e, portanto, a das gonadotropinas, de modo que não ocorrem ciclos menstruais.
VII. O parto ocorre por meio de contrações rítmicas do útero, que inicialmente dilatam o colo do útero e, em seguida, movem o lactente, seguido da placenta, através da vagina. As contrações são estimuladas, em parte, pela ocitocina, liberada da neuro-hipófise em um reflexo desencadeado por mecanorreceptores uterinos, e pelas prostaglandinas uterinas.
VIII. As mamas desenvolvem-se acentuadamente durante a gestação, em consequência das influências combinadas do estrogênio, da progesterona, da prolactina e do lactogênio placentário humano.
   a. A secreção de prolactina é estimulada durante a gravidez pela ação do estrogênio sobre a adeno-hipófise, porém não ocorre síntese de leite, visto que as altas concentrações de estrogênio e progesterona inibem a ação de produção de leite da prolactina sobre as mamas.
   b. Em consequência do reflexo de sucção, são liberados grandes surtos de prolactina e de ocitocina durante a amamentação. A prolactina estimula a produção de leite, enquanto a ocitocina causa sua ejeção.

Menopausa

I. Em torno dos 50 anos de idade, os ciclos menstruais da mulher tornam-se menos regulares e, por fim, desaparecem – constituindo a menopausa.
   a. A causa da menopausa consiste em uma diminuição do número de folículos ovarianos e sua responsividade às gonadotropinas.
   b. Os sintomas de menopausa se devem, em grande parte, à diminuição acentuada na concentração plasmática de estrogênio.

SEÇÃO C | QUESTÕES DE REVISÃO

1. Desenhe o sistema reprodutor feminino.

2. Descreva os vários estágios, desde a ovogônia até o óvulo maduro.
3. Descreva a progressão de um folículo primordial até um folículo dominante.
4. Cite três hormônios produzidos pelos ovários e as células que os produzem.
5. Faça um diagrama das alterações que ocorrem nas concentrações plasmáticas de estrogênio, progesterona, LH e FSH durante o ciclo menstrual.
6. Quais são as analogias entre as células da granulosa e as células de Sertoli e entre as células da teca e as células de Leydig?
7. Cite os efeitos do FSH e do LH sobre o folículo.
8. Descreva os efeitos do estrogênio e da inibina sobre a secreção de gonadotropinas durante as fases foliculares inicial, média e tardia.
9. Liste os efeitos do surto de LH sobre o óvulo e o folículo.
10. Quais são os efeitos dos esteroides sexuais e da inibina sobre a secreção de gonadotropinas durante a fase lútea?
11. Descreva o controle hormonal do corpo lúteo e as alterações que nele ocorrem nesse corpo: em um ciclo sem gravidez; em um ciclo no qual ocorre gravidez.
12. O que ocorre com os esteroides sexuais e as gonadotropinas com a degeneração do corpo lúteo?
13. Compare as fases do ciclo menstrual de acordo com os eventos uterinos e ovarianos.
14. Descreva os efeitos do estrogênio e da progesterona sobre o endométrio, o muco cervical e o miométrio.
15. Descreva os eventos uterinos associados à menstruação.
16. Liste os efeitos do estrogênio sobre os órgãos sexuais acessórios e sobre as características sexuais secundárias.
17. Liste os efeitos da progesterona sobre as mamas, o muco cervical, o epitélio vaginal e a temperatura corporal.
18. Quais são as fontes e os efeitos dos androgênios nas mulheres?
19. Como o óvulo deixa o ovário e entra na tuba uterina?
20. Onde ocorre normalmente a fertilização?
21. Descreva os eventos que ocorrem durante a fertilização.
22. Dentro de quantos dias a implantação ocorre depois da ovulação, e em que estágio se encontra o concepto nessa ocasião?
23. Descreva a estrutura da placenta e as vias de troca entre o sangue materno e o fetal.
24. Cite as fontes de estrogênio e de progesterona durante os diferentes estágios da gestação. Qual é o estrogênio dominante da gravidez e como ele é produzido?
25. Qual é o estado da secreção de gonadotropinas durante a gravidez e qual é a causa?
26. Que característica anatômica permite as contrações coordenadas do miométrio?
27. Descreva os mecanismos e os mensageiros que contribuem para a parturição.
28. Liste os efeitos das prostaglandinas sobre o sistema reprodutor feminino.
29. Descreva o desenvolvimento das mamas depois da puberdade e durante a gravidez. Cite os principais hormônios responsáveis.
30. Descreva os efeitos do estrogênio sobre a secreção e as ações da prolactina durante a gravidez.
31. Faça um diagrama do reflexo de sucção para a liberação de prolactina.
32. Faça um diagrama do reflexo de ejeção do leite.
33. Cite dois tipos principais de amenorreia e forneça exemplos de cada um.
34. Qual é o estado de secreção do estrogênio e das gonadotropinas antes da puberdade e depois da menopausa?
35. Cite as alterações hormonais e anatômicas que ocorrem depois da menopausa.

SEÇÃO C | TERMOS-CHAVE

Ciclos menstruais
Menstruação
Ovo
Ovulação

17.12 Anatomia

Clitóris
Colo do útero
Fímbrias
Genitália externa feminina
Genitália interna feminina
Hímen
Tubas uterinas
Útero
Vagina
Vulva

17.13 Funções ovarianas

Antro

Atresia
Células da granulosa
Corpo lúteo
Cúmulo oóforo
Fase folicular
Fase lútea
Folículo de Graaf
Folículo dominante
Folículos
Folículos primordiais
Gêmeos fraternos (dizigóticos)
Ovogênese
Ovogônias
Teca
Zona pelúcida

17.14 Controle da função ovariana

Surto de LH

17.15 Alterações uterinas no ciclo menstrual

Endométrio
Fase menstrual
Fase proliferativa
Fase secretora
Miométrio

17.16 Outros efeitos dos esteroides gonadais

Preparo (*priming*) do estrogênio

17.17 Puberdade

Menarca

17.19 Gravidez

Alvéolos
Âmnio
Artérias umbilicais
Blastocisto
Bloqueio da polispermia
Capacitação
Cavidade amniótica
Células mioepiteliais
Células-tronco
Clivagem
Colostro
Concepto
Congênitas
Cordão umbilical
Córion
Dopamina
Embrião
Fator de liberação da prolactina (PRF)
Fertilização
Feto
Glândulas mamárias
Gonadotropina coriônica humana (hCG)
Implantação
Lactação

Lactogênese
Lactogênio placentário humano
Líquido amniótico
Massa celular interna
Ocitocina
Parturição
Placenta
Reação acrossômica
Reação cortical
Reflexo de ejeção do leite
Relaxina
Saco amniótico
Seio
Totipotente
Trofoblasto
Veia umbilical
Vilosidades coriônicas

17.20 Menopausa

Menopausa
Perimenopausa

SEÇÃO C | TERMOS CLÍNICOS

17.15 Alterações uterinas no ciclo menstrual

Dismenorreia

17.16 Outros efeitos dos esteroides gonadais

Síndrome pré-menstrual (SPM)
Tensão pré-menstrual (TPM)
Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)
Virilização

17.17 Puberdade

Amenorreia
Anorexia nervosa
Puberdade precoce

17.19 Gravidez

Abortivos
Aborto
Amniocentese
Amostra de vilosidades coriônicas
Apresentação pélvica
Cesariana
Contraceptivos
Contraceptivos orais
Dispositivo intrauterino (DIU)
Doenças sexualmente transmissíveis (DST)
Eclâmpsia
Êmese gravídica
Fertilização *in vitro*
Gravidez ectópica
Método da tabela
Mifepristona
Pré-eclâmpsia

Síndrome de Down

Teratógeno

Toxemia da gravidez

17.20 Menopausa

Ondas de calor

Osteoporose

CAPÍTULO 17

Estudo de caso clínico

Cessação dos ciclos menstruais em uma estudante universitária de 21 anos de idade



Uma estudante universitária de 21 anos de idade teve a sua menarca aos 13 anos. Depois de 5 anos de ciclos menstruais normais, os períodos menstruais tornaram-se menos frequentes e, por fim, cessaram (***amenorreia secundária***). Ela não faz uso de contracepção oral nem é sexualmente ativa, e a realização de um teste de gravidez na urina forneceu um resultado negativo.

Ela também se queixa de cefaleia na parte frontal da cabeça. Durante o exame físico realizado pelo médico da família, foi constatada uma secreção leitosa em ambos os mamilos. O médico também verificou que a paciente apresenta perda da visão temporal (periférica) em ambos os olhos. Há suspeita de tumor hipofisário secretor de prolactina. A imagem de ressonância magnética (RM) revela a presença de um tumor hipofisário; quando o exame de sangue para determinação da concentração de prolactina forneceu um resultado muito alto, foi confirmado o diagnóstico de *hiperprolactinemia* (excesso de prolactina no sangue).

Os tumores de lactotrofos da adeno-hipófise podem secretar quantidades excessivas de prolactina, as quais, por sua vez, suprimem a secreção de LH e de FSH (**Figura 17.39**). Em consequência, os ciclos menstruais não podem continuar, visto que as concentrações de gonadotropinas estão baixas. Com frequência, esse quadro é acompanhado de ***galactorreia*** – produção inapropriada de leite –, visto que a prolactina estimula a glândula mamária. Os tumores secretores de prolactina (***prolactinomas***) são os mais comuns dos tumores hipofisários funcionais. (Conforme descrito no Capítulo 11, lembre-se de que os tumores hipofisários que se originam de diferentes tipos de células hipofisárias podem secretar outros hormônios hipofisários – como o hormônio do crescimento, causando gigantismo e acromegalia, e ACTH, provocando a doença de Cushing.)

Reflita e revise 1

- Por que a gravidez causa amenorreia?
  (*Dica:* ver Figuras 17.26 e 17.34.)

Se o tumor se tornar grande o suficiente, pode causar cefaleias, em consequência da distensão da dura-máter próxima à hipófise. O mecanismo da perda da visão dessa paciente é mostrado na **Figura 17.40**. A hipófise está localizada imediatamente abaixo do quiasma óptico. Com o seu crescimento, o tumor pode comprimir o quiasma óptico, interrompendo a transmissão nervosa aferente. Como os nervos das partes mediais da retina cruzam imediatamente acima da hipófise, são habitualmente mais afetados pela compressão causada por tumores hipofisários. Conforme ilustrado na figura, a perda dos impulsos aferentes das partes mediais da retina leva a uma perda da visão lateral em ambos os olhos. A hiperprolactinemia é habitualmente tratada com agonistas da dopamina, como a bromocriptina ou a cabergolina, visto que a prolactina está principalmente sob o controle inibitório da dopamina hipotalâmica. Os agonistas da dopamina não apenas diminuem as concentrações de prolactina no sangue, como também levam frequentemente a uma redução do tumor hipofisário, aliviando, assim, a compressão do quiasma óptico, com consequente restauração da visão. Se o tumor hipofisário for muito grande, ou se não houver uma retração adequada de seu tamanho com a terapia clínica, pode ser necessário realizar uma cirurgia de hipófise para retirar a maior quantidade possível de tumor. Nossa paciente foi tratada com cabergolina; felizmente, o tumor diminuiu gradualmente de tamanho no decorrer de vários meses, houve melhora dos campos visuais, as concentrações de prolactina no sangue se normalizaram, e os ciclos menstruais voltaram ao normal. O médico solicita a determinação das concentrações plasmáticas de prolactina dessa paciente a cada 6 meses para monitorar uma possível recidiva do crescimento do tumor.

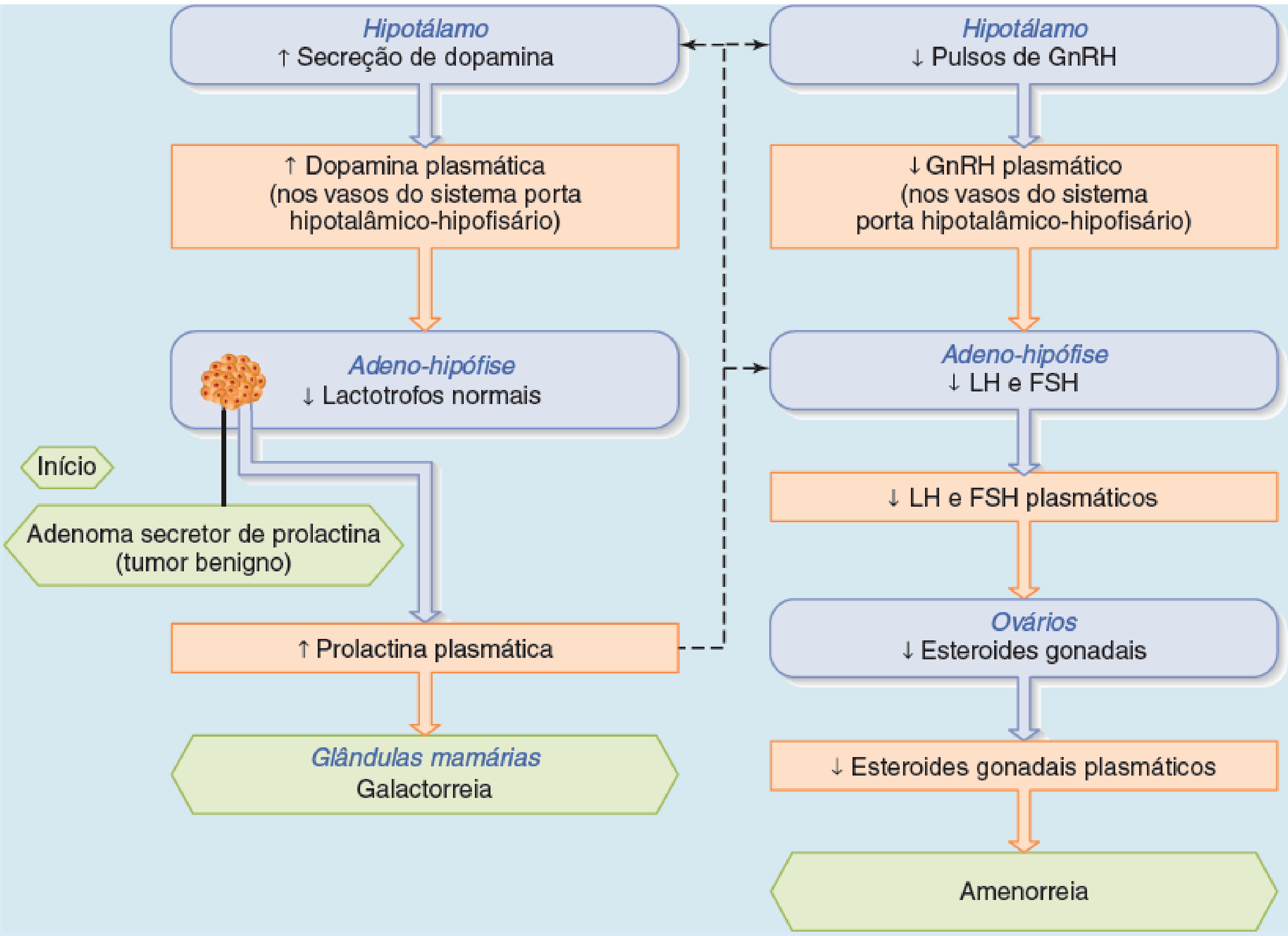


Figura 17.39 Mecanismo de indução de amenorreia e galactorreia em consequência de hiperprolactinemia. Um tumor hipofisário benigno secretor de prolactina aumenta os níveis plasmáticos dessa substância. Isso estimula a lactogênese nas glândulas mamárias e inibe os pulsos de GnRH e a secreção hipofisária de gonadotropinas. Isso resulta em acentuada diminuição da secreção ovariana de estrogênio e perda dos ciclos menstruais. O aumento da prolactina também pode estimular a liberação de dopamina nas veias do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, inibindo, assim, as células secretoras de prolactina normais nos demais aspectos na adeno-hipófise (alça de retroalimentação negativa).

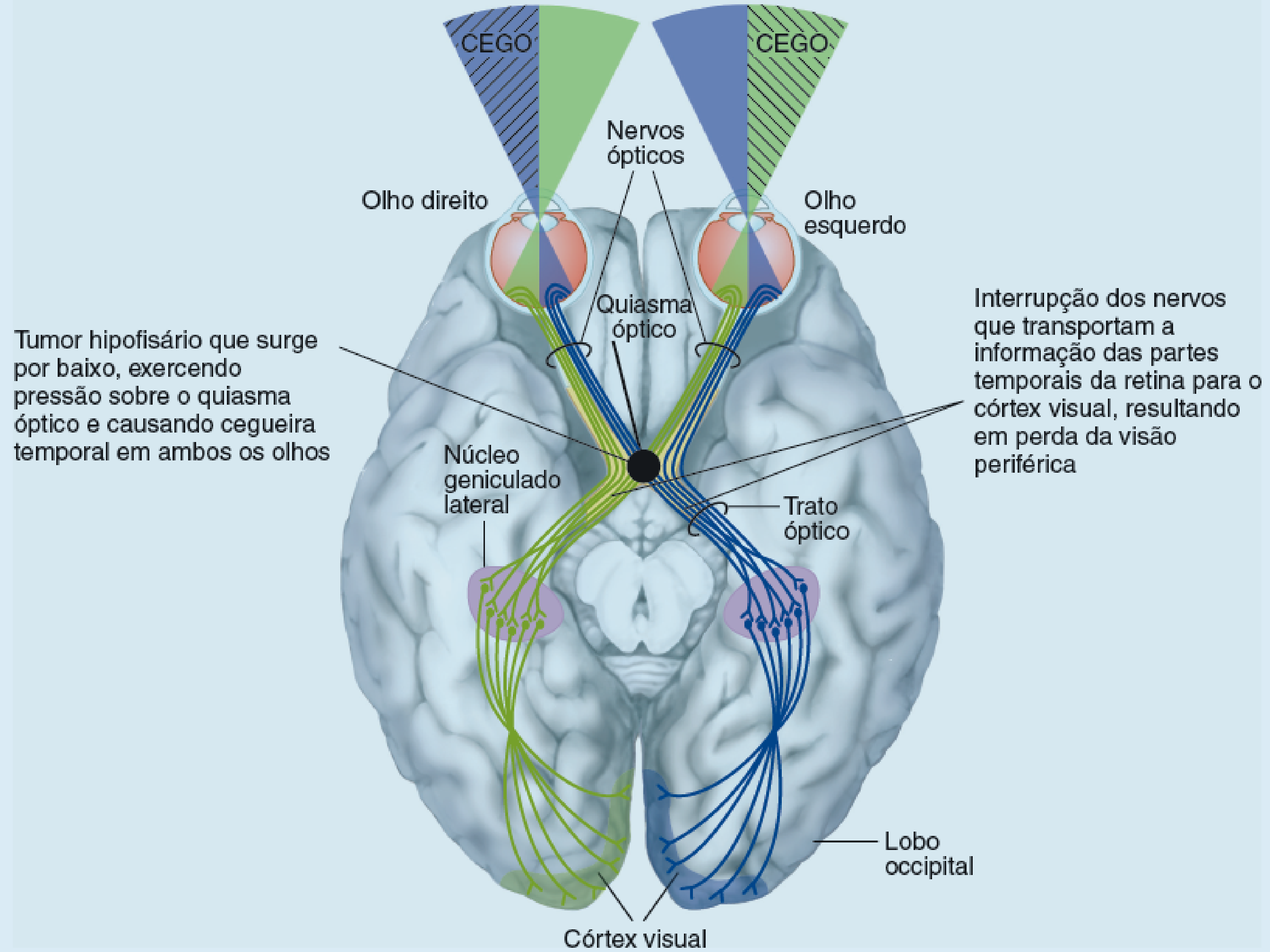


Figura 17.40 Mecanismo de perda dos campos visuais laterais, graças à compressão exercida por um grande tumor hipofisário abaixo do quiasma óptico. Consulte a Figura 7.31 para maiores detalhes sobre os tratos ópticos e o quiasma. Vista inferior do encéfalo.

Reflita e revise 2

- Qual poderia ser o efeito de um prolactinoma em um homem? (*Dica:* ver Figura 17.14.)

Termos clínicos: amenorreia secundária, galactorreia, prolactinomas

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. O desenvolvimento das genitálias femininas interna e externa exige:
   a. A substância inibidora mülleriana.
   b. A expressão do gene *SRY*.
   c. Insensibilidade à testosterona circulante.
   d. Ausência completa de testosterona.
   e. Ausência de um cromossomo Y.

2. O que *não* é característico de um homem pós-puberal normal?
   a. A inibina das células de Sertoli diminui a secreção de FSH.
   b. A testosterona possui efeitos parácrinos sobre as células de Sertoli.
   c. A testosterona estimula o GnRH do hipotálamo.
   d. A testosterona inibe a secreção de LH.
   e. O GnRH do hipotálamo é liberado em pulsos.

3 a 7.Faça a correspondência do dia do ciclo menstrual (a–e) com o evento (3–7; utilize apenas uma resposta).

Dia do ciclo menstrual:

a. Dia 1
b. Dia 7
c. Dia 13
d. Dia 23
e. Dia 26

Evento:

3. Pico da progesterona do corpo lúteo.
4. Pico da retroalimentação positiva do estrogênio.
5. Um folículo torna-se dominante.
6. Diminuição do estrogênio e da progesterona.
7. O aumento do FSH estimula os folículos antrais a iniciar a secreção de estrogênio.
8. A célula de Leydig caracteriza-se principalmente por
   a. Aromatização da testosterona.
   b. Secreção de inibina.
   c. Secreção de testosterona.
   d. Expressão apenas de receptores de FSH.
   e. Transformação no corpo lúteo.
9. Durante o terceiro trimestre de gravidez, a placenta *não* constitui a principal fonte de qual dos seguintes hormônios no sangue materno?
   a. Estrogênio
   b. Prolactina
   c. Progesterona
   d. Inibina
   e. hCG
10. A menopausa caracteriza-se principalmente por:
   a. Insuficiência ovariana primária.
   b. Perda da secreção de estrogênio pelo ovário, em virtude de diminuição do LH.
   c. Perda da secreção de estrogênio pelo ovário, em virtude de diminuição do FSH.
   d. Diminuição do FSH e do LH, em virtude do aumento da inibina.
   e. Diminuição do FSH e do LH, em virtude de diminuição dos pulsos de GnRH.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Que achados serão comuns em um indivíduo cujas células de Leydig foram destruídas? E em um indivíduo cujas células de Sertoli foram destruídas? Que achado não será comum? *Dica:* ver Figura 17.14.
2. Um atleta que faz uso de grandes quantidades de um esteroide androgênico torna-se estéril (incapaz de produzir espermatozoides com capacidade de fertilização). Explique. *Dica:* ver Figura 17.14.
3. Um homem estéril (infértil) apresenta os seguintes achados: nenhuma evidência de perda da masculinização, concentração sanguínea elevada de FSH e concentração plasmática normal de LH. Qual é a base mais provável de sua infertilidade? *Dica:* ver Figura 17.14.
4. Se você fosse um cientista tentando desenvolver um contraceptivo masculino que atuasse sobre a adeno-hipófise, você tentaria bloquear a secreção de FSH ou de LH? Explique o motivo de sua escolha. *Dica:* ver Figura 17.14 e lembrar que você pretende diminuir a contagem de espermatozoides, mas não a libido.
5. Um homem de 30 anos de idade apresenta músculos muito pequenos, barba escassa e voz de timbre agudo. Sua concentração plasmática de LH está elevada. Explique a causa provável de todos esses achados. *Dica:* ver Quadro 17.3.
6. Existem distúrbios do córtex suprarrenal em que são produzidas quantidades excessivas de androgênios. Se qualquer um desses distúrbios ocorrer em uma mulher, o que acontecerá com os ciclos menstruais? *Dica:* lembrar que os androgênios são convertidos em estrogênios pela aromatase no tecido-alvo.
7. As mulheres com secreção inadequada de GnRH são frequentemente tratadas para sua infertilidade com fármacos que simulam a ação desse hormônio. Você poderia sugerir uma possível razão pela qual esse tipo de tratamento frequentemente está associado a

múltiplos nascimentos? *Dica:* ver Figura 17.24 e lembrar-se do hormônio que induz o amadurecimento dos folículos.

8. Qual dos seguintes sinais indicaria que a ovulação está prestes a ocorrer: muco cervical espesso e viscoso, aumento da temperatura corporal ou acentuada elevação do LH plasmático? *Dica:* considerar o efeito do estrogênio *versus* o da progesterona. Ver Quadro 17.8.
9. A ausência de que fenômeno interferiria na capacidade dos espermatozoides obtidos por masturbação de fertilizar um óvulo em um tubo de ensaio? *Dica:* ver Seção 17.19 e lembrar-se do que ocorre com os espermatozoides quando se encontram na vagina, no útero e nas tubas uterinas.
10. Se uma mulher grávida de 7 meses apresenta uma acentuada redução dos níveis plasmáticos de estrogênio, o que você pode concluir sobre a saúde da unidade fetoplacentária? *Dica:* lembrar-se de que a placenta expressa a enzima aromatase.
11. Que tipos de fármacos você poderia pesquisar se estivesse procurando desenvolver um fármaco capaz de interromper o trabalho de parto prematuro? *Dica:* ver Figura 17.36.
12. Se um indivíduo geneticamente masculino deixou de produzir MIS durante a vida fetal, qual deve ser o resultado? *Dica:* ver Figura 17.4.
13. Os sintomas da menopausa poderiam ser tratados com injeções de FSH e de LH? *Dica:* ver Seção 17.20 e lembrar-se da principal causa da menopausa.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. Qual é o princípio geral de fisiologia ilustrado nas Figuras 17.2 e 17.3?
2. Como a Figura 17.14 ilustra o princípio geral de fisiologia segundo o qual *as funções fisiológicas são controladas, em sua maioria, por múltiplos sistemas reguladores, que frequentemente atuam em oposição*?
3. Liste vários exemplos a partir do Quadro 17.9 que demonstram o princípio geral de fisiologia segundo o qual *as funções dos sistemas orgânicos estão coordenadas umas às outras*.

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 17.4 Esses fármacos seriam absorvidos pela mulher grávida, atravessariam a placenta para entrar na circulação fetal e bloqueariam a produção de di-hidrotestosterona nos tecidos-alvo com atividade de 5α-redutase, interferindo, assim, no desenvolvimento da diferenciação sexual normal do pênis, do escroto e da próstata no feto masculino.

Figura 17.5 A ocorrência de uma mutação em um gene que codifica uma única enzima na via de síntese dos esteroides pode levar à hiperplasia suprarrenal congênita. Se a mutação for resultar em perda completa (100%) da função, a ausência de produção de cortisol no feto em desenvolvimento seria letal, visto que o cortisol é necessário para o desenvolvimento normal de muitos órgãos. Tipicamente, a ocorrência de uma mutação que provoca perda parcial da função enzimática pode resultar em infertilidade na mulher afetada quando adulta, porém não afeta de outro modo a sobrevida do indivíduo.

Figura 17.7 A curto prazo, haveria uma diminuição na secreção dos hormônios sexuais, o que, graças a uma redução da retroalimentação negativa, resultaria em aumento da secreção de GnRH pelo hipotálamo e de LH e FSH pela adeno-hipófise. Em virtude dos efeitos tróficos do LH e do FSH, isso acabaria aumentando, a longo prazo, o tamanho e a função da gônada remanescente. Esse processo leva à restauração das concentrações normais dos hormônios sexuais no sangue. (Ver Capítulo 11 para uma descrição geral dos efeitos dos hormônios trópicos/tróficos da adeno-hipófise.)

Figura 17.13 Uma característica fundamental da física dos líquidos é a relação existente entre a pressão e o volume deles (como o sangue e o ar). Conforme discutido no Capítulo 12 (Seção 12.8) e no Capítulo 13 (equação 13.4 e Figura 13.16), a pressão no interior de um sistema fechado é determinada pelo volume de líquido que ocupa o compartimento (influxo menos efluxo) e a complacência do compartimento. Aumentando o fluxo sanguíneo dentro do pênis por meio de dilatação arterial e impedindo o efluxo por meio de compressão das veias, o volume de sangue no pênis aumenta, e o compartimento torna-se ingurgitado. Em consequência, a pressão no interior do compartimento aumenta, e o pênis torna-se ereto. Após a ejaculação, as artérias sofrem constrição, e o fluxo sanguíneo que entra no compartimento diminui, reduzindo, assim, a pressão no compartimento. As veias não são mais comprimidas e o excesso de sangue deixa o pênis, que novamente se torna flácido.

Figura 17.14 Em geral, a testosterona isoladamente não restaura a espermatogênese normal. O FSH é necessário para estimular a espermatogênese pelas células de Sertoli, independentemente da produção local de testosterona. Além disso, a administração de testosterona como fármaco habitualmente não é suficiente para repor a produção local de testosterona nos testículos, a qual é necessária para manter a espermatogênese. Por conseguinte, é habitualmente necessária a administração de gonadotropinas com uma mistura de atividade para os receptores de LH (de modo a estimular a produção local de testosterona) e de FSH (de modo a estimular as células de Sertoli) para restaurar a espermatogênese.

Figura 17.22 (1) O FSH aumenta, graças à degeneração do corpo lúteo. A perda da retroalimentação negativa pela progesterona e pelo estrogênio do corpo lúteo alivia a hipófise desse efeito inibitório e possibilita um aumento do FSH, estimulando, assim, um grupo de folículos para o próximo ciclo menstrual. (2) Se ocorrer concepção e houver implantação do blastocisto em desenvolvimento (gravidez), as células trofoblásticas do blastocisto implantado liberam uma gonadotropina –

gonadotropina coriônica humana (hCG) – no sangue materno, resgatando, assim, o corpo lúteo no início da gravidez. A produção de progesterona pelo corpo lúteo da gravidez impede a menstruação e a perda do embrião implantado. A determinação da hCG no sangue ou na urina da mãe constitui a base do teste de gravidez.

Figura 17.24 Os níveis aumentados de gonadotropinas hipofisárias sugerem uma falta de retroalimentação negativa do estrogênio e da inibina, indicando insuficiência ovariana prematura como diagnóstico. Uma das causas de insuficiência ovariana prematura é a destruição autoimune dos ovários. À semelhança da doença de Graves e da doença de Addison (ver Capítulos 11 e 19), a insuficiência ovariana prematura constitui uma forma de autoimunidade endócrina.

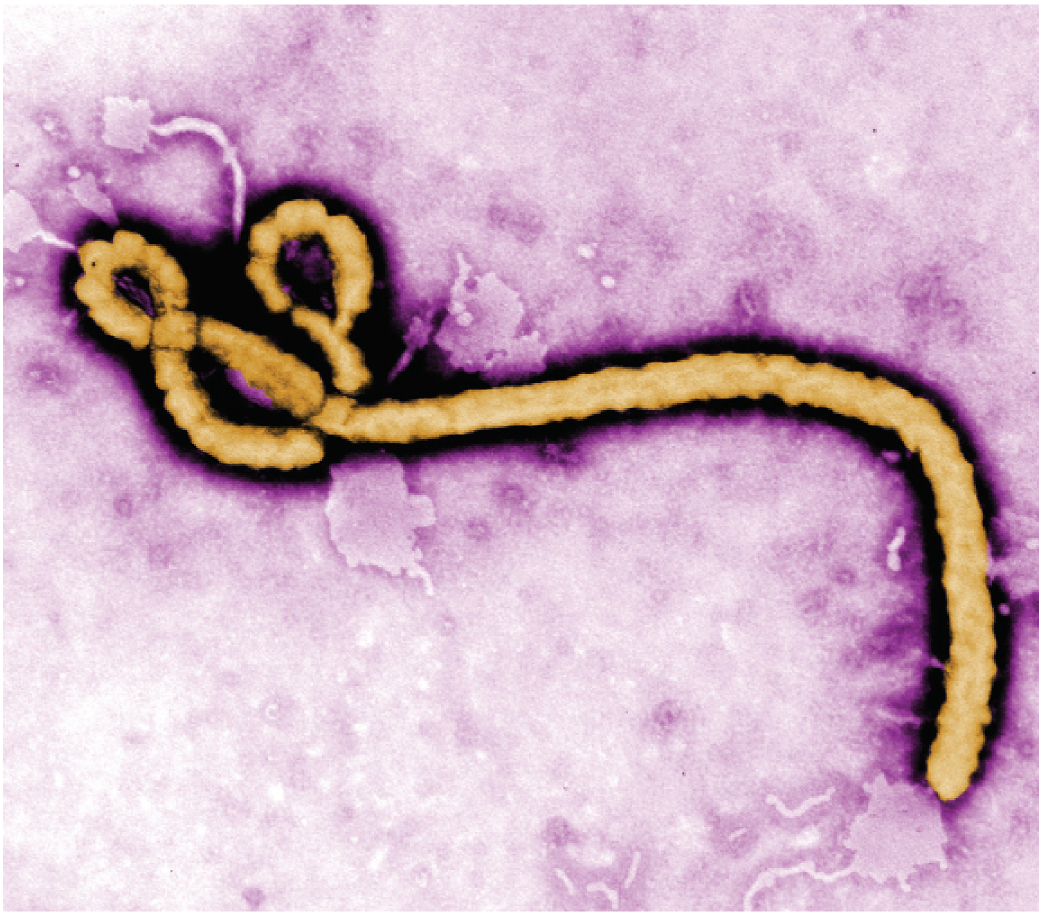
Figura 17.32 As principais funções da placenta consistem em fornecer oxigênio e nutrientes ao feto em desenvolvimento e remover os produtos de degradação. Por conseguinte, a placenta atua de modo semelhante aos pulmões, proporcionando uma grande área de superfície para transferência de oxigênio da circulação materna para a fetal e para a transferência de dióxido de carbono da circulação fetal para a materna. Além disso, pode também atuar como os rins do adulto, removendo produtos de degradação da circulação fetal, como a ureia. Embora as quantidades dessas substâncias trocadas através da placenta não sejam controladas com tanta precisão quanto nos rins, por exemplo, a distribuição dos fluxos sanguíneos materno e fetal para a placenta pode ser modificada para atender as necessidades do feto em desenvolvimento. Qualquer perturbação na troca desses materiais na placenta pode resultar em graves consequências negativas para a saúde tanto do feto quanto da mãe.

Figura 17.34 A gonadotropina coriônica humana estimula a progesterona e o estrogênio do corpo lúteo no início da gravidez. A placenta assume essa função durante o segundo trimestre de gravidez, de modo que a maior parte do estrogênio e da progesterona maternos posteriormente na gravidez provêm da placenta. A produção placentária desses esteroides não exige a estimulação pela gonadotropina.

Figura 17.36 Os pés podem não produzir uma distensão cervical suficiente para manter a estimulação da ocitocina e a contração uterina por retroalimentação positiva.

CAPÍTULO

18 Sistema Imune



Vírus Ebola (aumento aproximado de 100.000×), um patógeno infeccioso nos seres humanos.

Nos capítulos anteriores, foram adquiridos conhecimentos sobre numerosos sistemas orgânicos; alguns dos quais, como o sistema digestório, consistem em órgãos anatomicamente conectados. Em contrapartida, o **sistema imune** é constituído por um conjunto diverso de células que combatem a doença, mas que se encontram distribuídas pelo sangue pela linfa, bem como nos tecidos e órgãos de todo o corpo. A **imunologia** é o estudo das defesas fisiológicas pelas quais o corpo (*i. e.*, o hospedeiro) reconhece o próprio do não próprio (substância estranha). Nesse processo, o material estranho, tanto vivo quanto inanimado, é destruído ou transformado de modo a se tornar inócuo. Ao distinguir o próprio do não próprio, as defesas imunes (1) protegem contra infecções por **patógenos** – vírus e **micróbios**, incluindo bactérias, fungos e parasitas eucarióticos; (2) isolam ou removem substâncias estranhas; e (3) destroem células cancerosas que surgem no corpo, uma função conhecida como **vigilância imunológica**.

As defesas imunes ou imunidade podem ser classificadas em duas categorias, inatas e adaptativas, que interagem entre si. As **respostas imunes inatas** defendem o organismo contra substâncias ou células estranhas, sem ter que reconhecer suas identidades específicas. Os mecanismos de proteção usados por essas defesas não são exclusivos da substância ou célula estranha específica. Por esse motivo, as respostas imunes inatas são também conhecidas como respostas imunes inespecíficas. As **respostas imunes adaptativas** dependem do reconhecimento específico da substância ou da célula a ser atacada pelos linfócitos. Assim, as respostas imunes adaptativas são também denominadas respostas imunes específicas. As respostas imunes inatas e adaptativas funcionam em conjunto. Por exemplo, componentes da imunidade inata fornecem instruções que ativam as células que executam respostas adaptativas.

Os patógenos mais discutidos neste capítulo são as bactérias e os vírus. Trata-se dos agentes infecciosos predominantes nos EUA e em outras nações industrializadas. Entretanto, dentro de uma perspectiva global, as infecções por organismos eucarióticos parasitos são responsáveis por uma enorme quantidade de doenças e mortes. Por exemplo, várias centenas de milhões de pessoas são atualmente portadoras de malária, uma doença causada por protistas do gênero *Plasmodium.*

As ***bactérias*** são microrganismos unicelulares que possuem um revestimento externo (a parede celular), além de uma membrana plasmática, mas que carecem de organelas intracelulares delimitadas por membrana. As bactérias podem causar dano aos tecidos nos locais de sua replicação, ou podem liberar toxinas que entram na corrente sanguínea e prejudicam as funções fisiológicas em outras partes do corpo.

Os ***vírus*** – como o vírus Ebola mostrado na foto do início do capítulo – consistem essencialmente em ácidos nucleicos circundados por um revestimento proteico. Diferentemente das bactérias, os vírus não são microrganismos vivos e carecem do mecanismo enzimático necessário para o metabolismo e dos ribossomos essenciais para a síntese de proteínas. Em consequência, são incapazes de se multiplicar por si próprios e precisam existir no interior de outras células, das quais utilizam os aparelhos moleculares. O ácido nucleico viral dirige a célula hospedeira para sintetizar as proteínas necessárias para a replicação viral, sendo os nucleotídios necessários e as fontes de energia também supridos pela célula hospedeira. O efeito da habitação e da replicação virais dentro de uma célula depende do tipo de vírus. Após a sua entrada em determinada célula, alguns vírus (p. ex., o vírus do resfriado comum) multiplicam-se rapidamente, matam a célula e, em seguida, passam para outras células. Outros vírus, como aquele que causa herpes genital, podem permanecer dormentes nas células infectadas antes de sofrer subitamente uma rápida replicação que provoca lesão celular. Por fim, determinados vírus podem transformar suas células hospedeiras em células cancerosas.

Entre os princípios gerais de fisiologia descritos no Capítulo 1, aquele que é fundamental para o sistema imune é o princípio segundo o qual a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência. Com efeito, a doença frequentemente pode ser

considerada como uma ruptura em um ou mais dos processos homeostáticos. Uma das principais maneiras pela qual o sistema imune regula a homeostasia consiste na sinalização entre células. Por conseguinte, durante toda a leitura de capítulo, considere também como esse princípio geral de fisiologia se aplica: o fluxo de informação entre células, tecidos e órgãos constitui uma característica essencial da homeostasia, que possibilita a integração dos processos fisiológicos. ■

18.1 Células e secreções que medeiam as defesas imunes

Começaremos o estudo do sistema imune humano com uma visão geral de algumas das células e secreções celulares principais que compõem as respostas imunes inatas e adaptativas. O aparecimento e a produção das células imunes foram introduzidos na Seção A do Capítulo 12, cuja revisão é oportuna neste momento.

Células imunes

As células do sistema imune são constituídas pelos vários tipos de glóbulos brancos, conhecidos em seu conjunto como **leucócitos**. A aparência histológica representativa de alguns desses leucócitos pode ser vista no esfregaço sanguíneo humano mostrado na **Figura 18.1** (ver também a Figura 12.2). Diferentemente dos eritrócitos, os leucócitos podem deixar o sistema circulatório e entrar nos tecidos, onde desempenham suas funções. Os leucócitos podem ser classificados em dois grupos, com base no tipo de célula-tronco a partir da qual se diferenciam: as células mieloides e as células linfoides.

As células mieloides incluem os **neutrófilos**, os **basófilos**, os **eosinófilos** e os **monócitos**. Suas funções serão descritas adiante. Outras células imunes derivadas das células precursoras mieloides incluem os **macrófagos**, que são encontrados em praticamente todos os órgãos e tecidos e cuja estrutura varia ligeiramente de um local para outro. Os macrófagos originam-se de monócitos que atravessam as paredes dos vasos sanguíneos para entrar nos tecidos, onde se transformam em macrófagos. Em conformidade com uma de suas principais funções, a incorporação de partículas e patógenos por **fagocitose** (a forma de endocitose pela qual uma célula incorpora e habitualmente destrói substâncias particuladas), os macrófagos estão estrategicamente localizados onde irão encontrar seus alvos. Por exemplo, são encontrados em grandes números nos vários epitélios que têm contato com o meio externo, como a pele e as superfícies internas dos tubos dos sistemas respiratório e digestório. Em vários órgãos, essas células revestem os vasos através dos quais o sangue ou a linfa fluem.

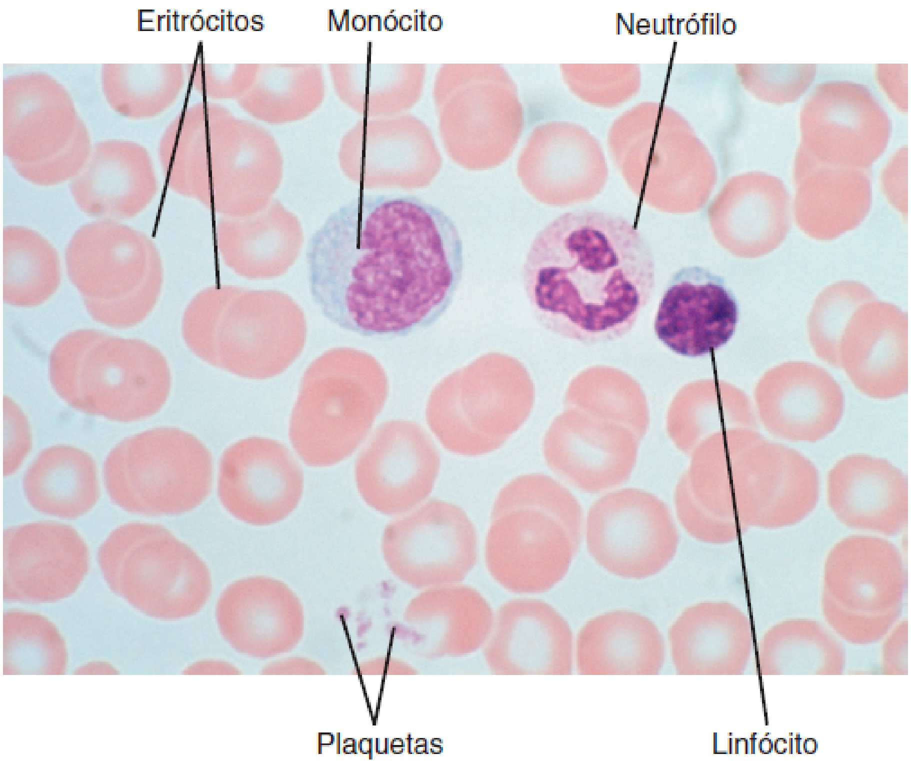


Figura 18.1 Micrografia óptica de um esfregaço de sangue humano, mostrando a aparência histológica de alguns tipos de leucócitos, juntamente com numerosos eritrócitos e plaquetas.

Existem também populações de células derivadas das células mieloides que não são macrófagos, mas que exercem certas funções semelhantes às dos macrófagos, como a fagocitose. Essas células são denominadas **células dendríticas**, em virtude das extensões características de suas membranas plasmáticas em determinados estágios de seu ciclo de vida (não devem ser confundidas com os dendritos encontrados nos neurônios). São altamente móveis e são encontradas dispersas em quase todos os tecidos, porém particularmente em locais em que os meios interno e externo entram em contato, como o trato digestório. Ao serem ativadas, as células dendríticas processam os patógenos fagocitados e migram através dos vasos linfáticos para órgãos linfoides secundários, onde ativam células imunes residentes.

Os **mastócitos** são encontrados em todos os tecidos conjuntivos, particularmente abaixo das superfícies epiteliais do corpo. Provêm da diferenciação de um conjunto específico de células mieloides da medula óssea que entraram no sangue e, em seguida, deixaram os vasos sanguíneos para entrar no tecido conjuntivo, onde se diferenciam e sofrem divisão celular. Em consequência, os mastócitos maduros – diferentemente dos basófilos, com os quais compartilham muitas características – normalmente não são encontrados no sangue. A característica anatômica mais notável dos mastócitos é a presença de um número muito grande de vesículas citosólicas, que secretam substâncias químicas de ação local, como a **histamina**, uma amina derivada do aminoácido histidina. Entre suas numerosas funções, a histamina ajuda a estimular a resposta imune inata.

O segundo grupo de leucócitos, as células linfoides, é constituído por vários tipos de **linfócitos**, incluindo os **linfócitos B (células B)**, os **linfócitos T (células T)**, as **células *natural killer* (NK)** e os **plasmócitos.** Os plasmócitos não constituem, realmente, um tipo celular distinto, porém diferenciam-se dos linfócitos B durante as respostas imunes. As principais funções de todas essas células serão descritas de modo sucinto.

Os locais de produção e as funções das principais células imunes estão relacionados de modo sucinto no **Quadro 18.1** para referência e serão descritos em seções subsequentes. Por enquanto, iremos enfatizar dois pontos. Em primeiro lugar, os linfócitos atuam como células de reconhecimento nas respostas imunes adaptativas e são essenciais para todos os aspectos dessas respostas. Em segundo lugar, os neutrófilos, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas possuem uma variedade de atividades, porém de importância particular é a sua capacidade de secretar mediadores inflamatórios e de atuar como **fagócitos.** Um fagócito refere-se a qualquer célula capaz de realizar a fagocitose.

Secreções das células imunes | Citocinas

As células do sistema imune secretam um grande número de mensageiros proteicos, que regulam a divisão (mitose) e a função das células hospedeiras nas respostas imunes tanto inatas quanto adaptativas. Esses mensageiros, cada um dos quais tem o seu próprio nome específico, são coletivamente denominados **citocinas.** As citocinas não são produzidas por glândulas especializadas distintas, mas por uma variedade de células individuais. A grande maioria de suas ações ocorre no local onde são secretadas, de modo que a citocina atua como substância autócrina ou parácrina. Todavia, em alguns casos, a citocina circula no sangue para exercer efeitos hormonais sobre órgãos e tecidos distantes, envolvidos nas defesas do hospedeiro.

As citocinas unem os componentes do sistema imune entre si. Constituem a rede de comunicação química que permite que as diferentes células do sistema imune possam “falar” umas com as outras. Esse processo é denominado *cross talk* ou “conversa cruzada” e é fundamental para a sincronização precisa das funções do sistema imune. As citocinas são secretadas, em sua maior parte, por mais de um tipo de célula do sistema imune e também por determinadas células não imunes (p. ex., por células endoteliais e fibroblastos). Isso frequentemente produz cascatas de secreção de citocinas, em que uma citocina estimula a liberação de outra, e assim por diante. Qualquer citocina específica pode exercer ações sobre uma variedade extremamente ampla de células-alvo. Por exemplo, a citocina interleucina 2 influencia a função da maioria das células do sistema imune. Existe uma grande redundância na ação das citocinas, isto é, diferentes citocinas podem exercer efeitos muito semelhantes.

Este capítulo se limita a uma discussão de algumas das citocinas importantes e suas principais funções, que estão resumidas para referência no **Quadro 18.2**.

18.2 Respostas imunes inatas

As respostas imunes inatas defendem contra células ou materiais estranhos, sem a necessidade de reconhecer suas identidades específicas. Essas defesas reconhecem alguma propriedade molecular *geral*, que torna o invasor um estranho. Um grupo comum de marcas de identidade é frequentemente encontrado em determinadas classes de carboidratos ou lipídios que constituem as paredes celulares dos micróbios. Os receptores de membrana plasmática em certas células imunes, bem como uma variedade de proteínas circulantes (particularmente uma família de proteínas denominada complemento), podem ligar-se a esses carboidratos e lipídios em etapas cruciais das respostas inatas. Esse uso de um sistema baseado em carboidratos e lipídios para detectar a presença de células estranhas constitui uma característica essencial que distingue as respostas inatas das adaptativas, que reconhecem as células estranhas principalmente por proteínas específicas produzidas por elas.

As respostas imunes inatas incluem a resposta a lesão ou infecção, conhecida como *inflamação*, e uma família de proteínas antivirais, denominadas interferonas. Entretanto, antes de considerar essas respostas, descreveremos de maneira sucinta como a própria superfície do corpo representa uma barreira à infecção.

Defesas das superfícies corporais

Apesar de não serem *respostas* imunes, as primeiras linhas de defesa contra patógenos são as barreiras oferecidas pelas superfícies expostas ao meio externo, visto que um número muito pequeno de patógenos tem a capacidade de penetrar na pele intacta. Outras defesas de superfície especializadas são os pelos na entrada no nariz e os reflexos da tosse e do espirro. As várias glândulas cutâneas, as glândulas salivares e as glândulas lacrimais (lágrimas) desempenham função mais ativa na imunidade por meio da secreção de substâncias químicas antimicrobianas. Essas substâncias podem incluir anticorpos; enzimas, como a

lisozima, que destrói as paredes celulares das bactérias; e uma proteína de ligação do ferro, denominada lactoferrina, que impede as bactérias de obter o ferro necessário para o seu funcionamento adequado.

Quadro 18.1	**Células mediadoras das respostas imunes.**	
Nome	**Local de produção**	**Funções**
Leucócitos (glóbulos brancos)		
Neutrófilos	Medula óssea	Fagocitose
		Liberação de substâncias químicas envolvidas na inflamação (vasodilatadores, quimiotaxinas etc.)
Basófilos	Medula óssea	Desempenham funções no sangue semelhantes às dos mastócitos nos tecidos (ver adiante)
Eosinófilos	Medula óssea	Destroem os parasitas multicelulares Participam nas reações de hipersensibilidade imediata
Monócitos	Medula óssea	Desempenham funções no sangue semelhantes à dos macrófagos nos tecidos (ver adiante)
		Entram nos tecidos e transformam-se em macrófagos
Linfócitos	Amadurecem na medula óssea (células B e células NK) e no timo (células T); ativados nos órgãos linfoides periféricos	Atuam como células de reconhecimento em respostas imunes específicas e são fundamentais para todos os aspectos dessas respostas
Células B		Iniciam as respostas imunes mediadas por anticorpos por meio da ligação de antígenos específicos aos receptores de membrana plasmática das células B, que são imunoglobulinas
		Durante a ativação, são transformadas em plasmócitos, que secretam anticorpos
		Apresentam o antígeno às células T auxiliares
Células T citotóxicas (células CD8)		Ligam-se a antígenos na membrana plasmática das células-alvo (células infectadas por vírus, células cancerosas e transplantes de tecido) e destroem diretamente as células
Células T auxiliares (células CD4)		Secretam citocinas que ajudam a ativar as células B, as células T citotóxicas, as células NK e os macrófagos
Células NK		Ligam-se diretamente e de modo inespecífico a células infectadas por vírus e a células cancerosas e as matam
		Atuam como células *killer* na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)
Plasmócitos	Órgãos linfoides periféricos; diferenciam-se a partir de células B durante as respostas imunes	Secretam anticorpos
Macrófagos	Medula óssea; residem em quase todos os tecidos e órgãos; diferenciam-se a partir dos monócitos	Fagocitose
		Morte extracelular por meio da secreção de substâncias químicas tóxicas
		Processam e apresentam antígenos às células T auxiliares

		Secretam citocinas envolvidas na inflamação, ativação e diferenciação das células T auxiliares e respostas sistêmicas a infecção ou lesão (a resposta de fase aguda)
Células dendríticas	Quase todos os tecidos e órgãos; micróglia no sistema nervoso central	Fagocitose, apresentação de antígeno
Mastócitos	Medula óssea; residem em quase todos os tecidos e órgãos; diferenciam-se a partir de células da medula óssea	Liberam histamina e outras substâncias químicas envolvidas na inflamação

Quadro 18.2 **Características de citocinas selecionadas.**

Citocina	Fonte	Células-alvo	Principais funções
Interleucina 1, fator de necrose tumoral α e interleucina 6	Células apresentadoras de antígeno, como os macrófagos	Células T auxiliares; certas células cerebrais; numerosas células sistêmicas	Estimulam a expressão do receptor de IL-2; induzem febre; estimulam as respostas sistêmicas a inflamação, infecção e lesão
Interleucina 2	A maioria das células imunes	Células T auxiliares; células T citotóxicas; células NK, células B	Estimula a proliferação Promove a conversão em plasmócitos
Interferonas (tipo I)	A maioria dos tipos celulares	A maioria dos tipos celulares	Estimulam as células a produzir proteínas antivirais (resposta inata)
Interferonas (tipo II)	Células NK e células T auxiliares ativadas	Células NK e macrófagos	Estimulam a proliferação e a secreção de compostos citotóxicos
Quimiocinas	Células lesionadas, incluindo células endoteliais	Neutrófilos e outros leucócitos	Facilitam o acúmulo de leucócitos em locais de lesão e inflamação

O muco secretado pelos revestimentos epiteliais dos tratos respiratório e gastrintestinal superior também contém substâncias químicas antimicrobianas; no entanto, o mais importante é a característica do muco, que é pegajoso. Assim, as partículas que aderem ao muco são impedidas de entrar no sangue. Elas são varridas pela ação ciliar em direção à faringe e, em seguida, deglutidas, como ocorre no trato respiratório superior, ou são fagocitadas por macrófagos existentes nos vários revestimentos. Por fim, a secreção ácida do estômago também pode matar os patógenos, embora algumas bactérias possam sobreviver para colonizar o intestino grosso, onde desempenham funções gastrintestinais benéficas.

Inflamação

A **inflamação** refere-se à resposta local a infecção ou lesão. As funções da inflamação consistem em destruir ou inativar invasores estranhos e dar início ao reparo tecidual. Os mediadores essenciais são as células que atuam como fagócitos. Conforme assinalado anteriormente, os fagócitos mais importantes são os neutrófilos, os macrófagos e as células dendríticas.

Nesta seção, a inflamação é descrita quando ocorre nas respostas inatas induzidas pela invasão de patógenos. A maior parte das mesmas respostas pode ser desencadeada por uma variedade de outras lesões – por exemplo, frio, calor e traumatismo. Além disso, veremos posteriormente que a inflamação acompanha muitas respostas imunes *adaptativas*, nas quais a inflamação torna-se amplificada.

A sequência de eventos locais em uma resposta inflamatória inata típica a uma infecção bacteriana – causada, por exemplo, por um corte com uma farpa coberta de bactérias – está resumida na **Figura 18.2**. Os sinais familiares de lesão tecidual e inflamação consistem em rubor, inchaço, calor e dor locais.

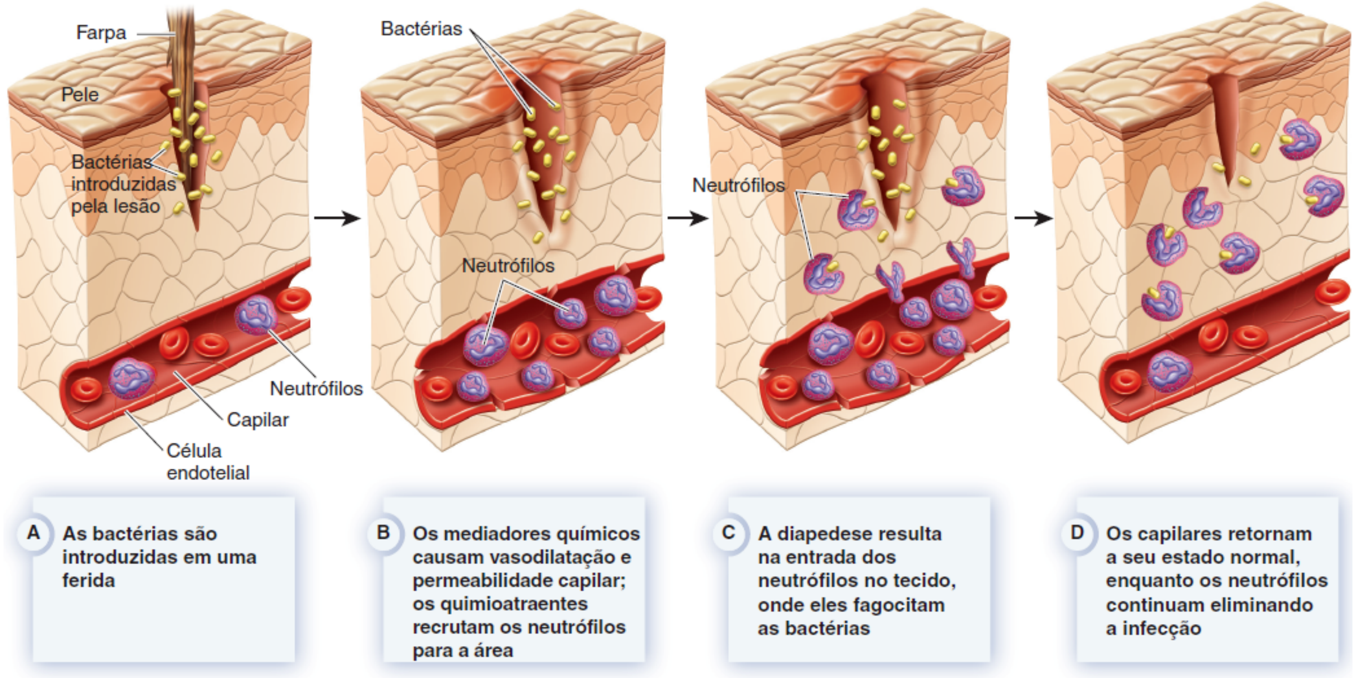


Figura 18.2 Eventos inflamatórios locais que ocorrem em resposta a uma ferida.

Os eventos da inflamação subjacentes a esses sinais são induzidos e regulados por um grande número de mediadores químicos, alguns dos quais estão resumidos para referência no **Quadro 18.3** (nem todos esses mediadores serão descritos neste capítulo). Nesse quadro, observe que alguns desses mediadores são citocinas. Qualquer evento determinado da inflamação, como vasodilatação, pode ser induzido por múltiplos mediadores. Além disso, qualquer mediador determinado pode induzir mais de um evento. Com base em suas origens, os mediadores são classificados em duas categorias gerais: (1) polipeptídios (p. ex., um grupo conhecido como **cininas;** ver Capítulo 12) produzidos na área infectada por ações enzimáticas sobre as proteínas que circulam no plasma, e (2) substâncias secretadas no líquido extracelular por células que já existem na área infectada (p. ex., células lesionadas ou mastócitos) ou que entram na área durante a inflamação (p. ex., neutrófilos).

Vamos agora acompanhar passo a passo o processo resumido na Figura 18.2, tendo como pressuposto que a infecção bacteriana, em nosso exemplo, esteja localizada no tecido logo abaixo da pele. Se as bactérias invasoras entrarem no sangue ou na linfa, ocorrerão, então, respostas inflamatórias semelhantes em qualquer outro tecido ou órgão alcançado pelos microrganismos transportados pelo sangue ou pela linfa.

Vasodilatação e aumento da permeabilidade às proteínas. Diversos mediadores químicos dilatam a maioria dos vasos da microcirculação em uma área infectada e/ou lesionada. Os mediadores também fazem com que os capilares e as vênulas locais se tornem permeáveis às proteínas ao induzir a contração das células endoteliais, abrindo espaços entre elas, através dos quais as proteínas podem se mover.

O valor adaptativo dessas alterações vasculares é duplo: (1) o aumento do fluxo sanguíneo para a área inflamada (que é responsável pelo rubor e calor) aumenta o aporte de proteínas e de leucócitos; e (2) o aumento da permeabilidade às proteínas assegura que as proteínas plasmáticas que participam na inflamação – muitas das quais são normalmente restritas pelo endotélio intacto – possam ter acesso ao líquido intersticial.

Por meio de mecanismos descritos no Capítulo 12 (ver Figura 12.45), a vasodilatação e o aumento da permeabilidade às proteínas, entretanto, provocam filtração efetiva de plasma para dentro do líquido intersticial, com consequente formação de edema. Isso explica o inchaço observado em uma área inflamada, que constitui simplesmente uma consequência das alterações da microcirculação, e que não tem por si só nenhum valor adaptativo conhecido.

Quimiotaxia. Com o início da inflamação, os neutrófilos circulantes começam a sair do sangue através do endotélio dos capilares e das vênulas para penetrar na área inflamada (ver Figura 18.2). Esse processo em múltiplos estágios é conhecido como **quimiotaxia.** Envolve uma variedade de moléculas de adesão de proteínas e carboidratos tanto na célula endotelial quanto no neutrófilo. A quimiotaxia é regulada por moléculas de mensageiros liberadas por células na área lesionada, incluindo as células endoteliais. Esses mensageiros são, em seu conjunto, denominados **quimioatraentes** (também designados como **quimiotaxinas** ou fatores quimiotáticos).

No primeiro estágio, o neutrófilo está frouxamente fixado às células endoteliais por certas moléculas de adesão. Esse evento, conhecido como **marginação**, ocorre com o rolamento dos neutrófilos ao longo da superfície do vaso. Em essência, esse evento inicial reversível expõe o neutrófilo aos quimioatraentes que estão sendo liberados na área lesionada. Esses quimioatraentes atuam sobre o neutrófilo, induzindo o rápido aparecimento de outra classe de moléculas de adesão em sua membrana plasmática

– moléculas que se ligam firmemente às suas moléculas correspondentes na superfície das células endoteliais. Em consequência, os neutrófilos acumulam-se ao longo do local da lesão, em lugar de serem carregados com o fluxo sanguíneo.

Quadro 18.3 **Alguns mediadores inflamatórios locais importantes.**

Mediador	Fonte	Funções selecionadas
Cininas	Produzidas a partir da ação enzimática sobre proteínas plasmáticas	Dilatam os vasos; aumentam a permeabilidade vascular
Complemento	Produzido a partir da ação enzimática sobre as proteínas plasmáticas	Opsoniza ou mata diretamente os patógenos
Produtos da coagulação sanguínea	Produzidos a partir da ação enzimática sobre as proteínas plasmáticas	Reparo tecidual
Histamina	Secretada por mastócitos e células lesionadas	Aumenta a permeabilidade vascular
Eicosanoides	Secretados por muitos tipos celulares, incluindo células mieloides	Vasodilatação; desencadeiam a sensação de dor; induzem febre
Fator de ativação das plaquetas	Secretados por muitos tipos celulares, incluindo células mieloides, células endoteliais, plaquetas, células teciduais lesionadas	Amplifica muitos aspectos da inflamação; ajuda na agregação plaquetária
Citocinas, incluindo quimiocinas	Secretadas por células imunes ativadas, monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e vários tipos de células não imunes, incluindo células endoteliais e fibroblastos	Quimioatração dos leucócitos
Enzimas lisossômicas, óxido nítrico e outras substâncias derivadas do oxigênio	Secretados por células lesionadas, neutrófilos e macrófagos	Destruição de macromoléculas dos patógenos

No estágio seguinte, conhecido como **diapedese**, uma projeção estreita do neutrófilo é inserida no espaço existente entre duas células endoteliais, e todo o neutrófilo se espreme através da parede endotelial, penetrando no líquido intersticial. Dessa maneira, números enormes de neutrófilos migram para a área inflamada. Uma vez no líquido intersticial, os neutrófilos seguem um gradiente quimiotático e migram até o local de lesão tecidual (quimiotaxia). Isso ocorre devido à liberação de quimioatraentes pelas células imunes inatas estimuladas pelos patógenos. Em consequência, os neutrófilos tendem a se mover em direção aos patógenos que entraram na área lesionada.

O movimento dos leucócitos do sangue para a área lesionada não se limita aos neutrófilos. Os monócitos acompanham mais tarde os leucócitos; uma vez no tecido, esses monócitos sofrem alterações anatômicas e funcionais, que os transformam em macrófagos. Como veremos adiante, os linfócitos sofrem quimiotaxia nas respostas imunes adaptativas, assim como os basófilos e os eosinófilos em certas condições.

Um aspecto importante do processo de quimiotaxia em múltiplas etapas é que ele proporciona uma seletividade e flexibilidade para a migração dos vários tipos de leucócitos. As múltiplas moléculas de adesão, que são relativamente distintas para os diferentes leucócitos, são controladas por diferentes conjuntos de quimioatraentes. Nesse aspecto, as citocinas que atuam como quimioatraentes para subgrupos distintos de leucócitos são particularmente importantes. Por exemplo, um tipo de citocina estimula a quimiotaxina dos neutrófilos, enquanto outro estimula a dos eosinófilos. Em consequência, os subgrupos de leucócitos podem ser estimulados a entrar em determinados tecidos em momentos designados durante uma resposta inflamatória, dependendo do tipo de invasor e da resposta das citocinas que ele induz. As várias citocinas que exercem ações quimioatraentes são coletivamente designadas como **quimiocinas**.

Morte dos patógenos por fagócitos. Assim que chegam ao local de uma infecção, os neutrófilos e outros leucócitos começam o processo de destruir os patógenos invasores por fagocitose (**Figura 18.3**). A etapa inicial na fagocitose consiste no contato entre as superfícies do fagócito e do patógeno. Um dos principais fatores de deflagração da fagocitose durante esse contato é a interação dos receptores de superfície do fagócito com determinados carboidratos ou lipídios nas paredes celulares do patógeno ou micróbio. Todavia, o contato nem sempre é suficiente para desencadear a fagocitose, particularmente no caso das bactérias circundadas por uma cápsula gelatinosa espessa. Na verdade, fatores químicos produzidos pelo corpo podem ligar firmemente o fagócito ao patógeno e, assim, intensificar a fagocitose. Qualquer substância capaz de realizar esse processo é conhecida como **opsonina**, um termo que se origina da palavra grega que significa "preparar para comer".

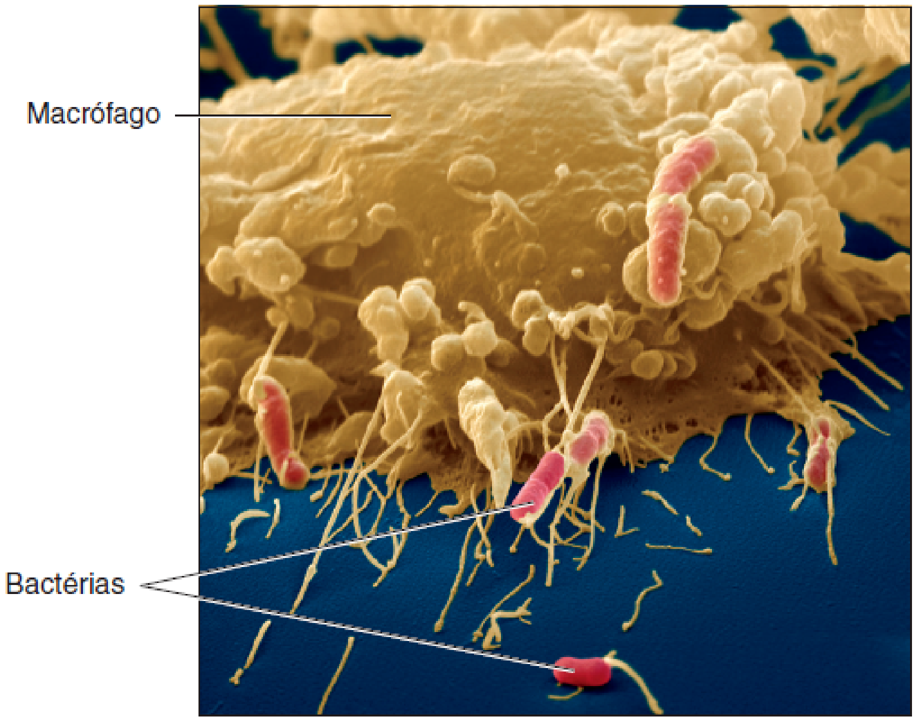


Figura 18.3 Macrófago entrando em contato com bactérias e preparando-se para fagocitá-las.

Quando o fagócito incorpora uma bactéria, por exemplo (**Figura 18.4**), o saco interno contendo micróbio, que é formado nessa etapa, é denominado **fagossomo**. O micróbio é separado do citosol do fagócito por uma camada de membrana plasmática. Em seguida, a membrana do fagossomo entra em contato com um dos lisossomos do fagócito, que é repleto de uma variedade de enzimas hidrolíticas. Ocorre fusão das membranas do fagossomo e do lisossomo, e as vesículas combinadas são então designadas como **fagolisossomo.** Dentro do fagolisossomo, as enzimas lisossômicas degradam as macromoléculas do micróbio. Além disso, outras enzimas na membrana do fagolisossomo produzem **óxido nítrico**, bem como **peróxido de nitrogênio** e outros derivados do oxigênio, todos os quais são extremamente destrutivos para as macromoléculas do micróbio.

Essa destruição intracelular não constitui a única maneira pela qual os fagócitos são capazes de matar os patógenos (**Figura 18.5**). Os fagócitos também liberam substâncias antimicrobianas no líquido extracelular, onde elas podem destruir os patógenos sem fagocitose prévia. Algumas dessas substâncias (p. ex., óxido nítrico) secretadas no líquido extracelular também atuam como mediadores inflamatórios. Por conseguinte, quando os fagócitos entram na área e encontram patógenos, mecanismos de retroalimentação positiva causam a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo quimiocinas, que atraem mais fagócitos.

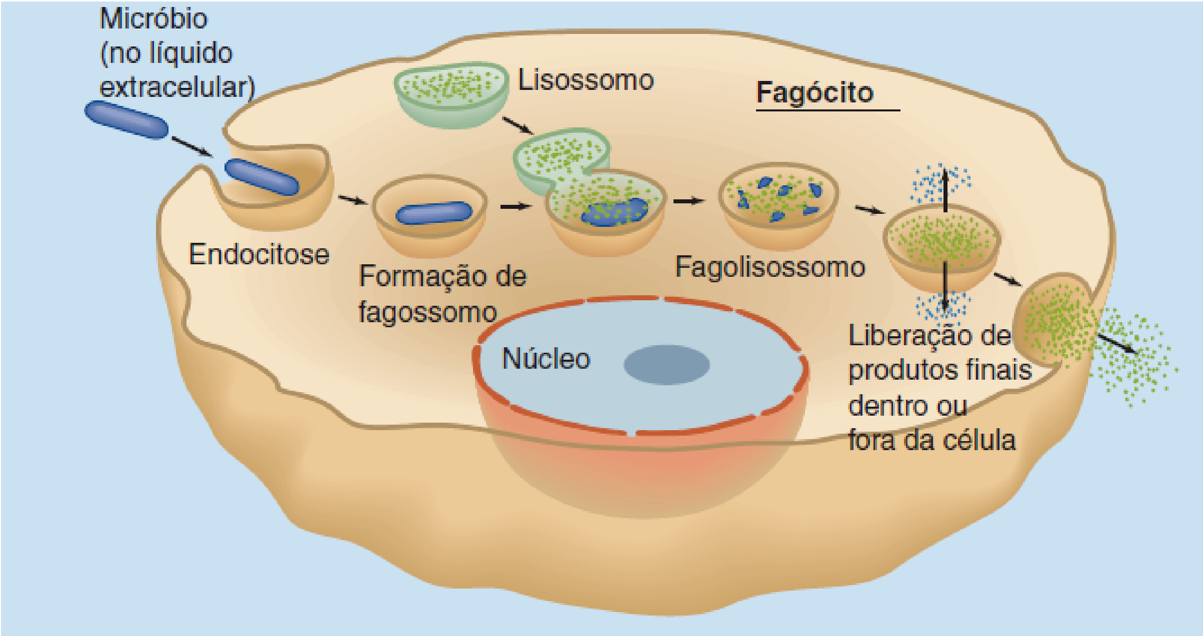


Figura 18.4 Fagocitose e destruição intracelular de um micróbio. Após ter ocorrido destruição no fagolisossomo, os produtos finais são liberados no exterior da célula por exocitose, ou são utilizados pela célula para o seu próprio metabolismo.

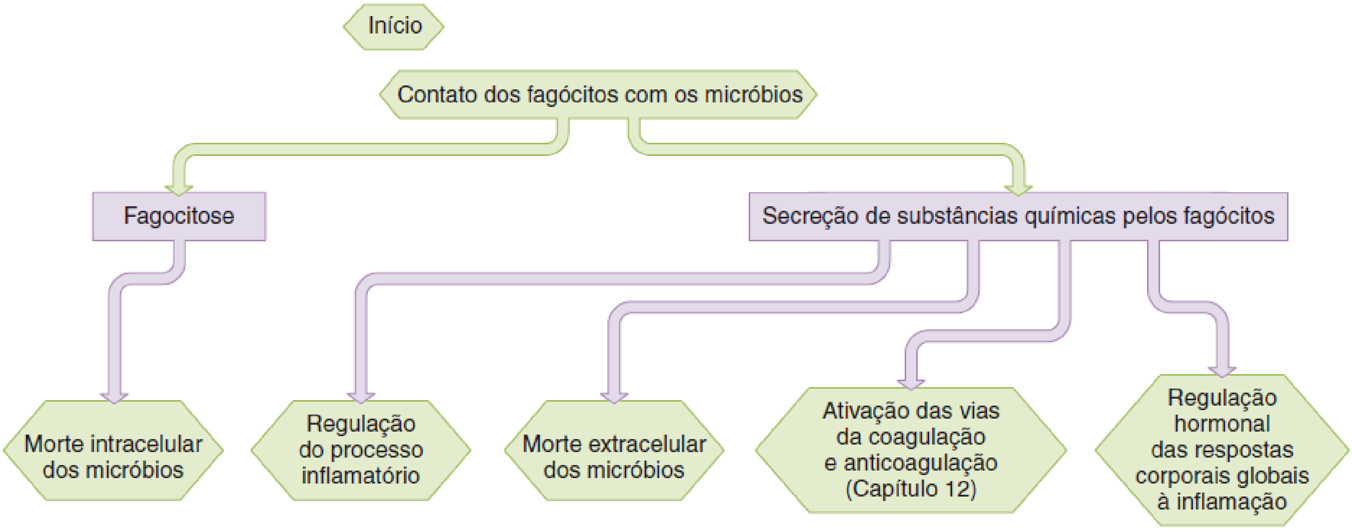


Figura 18.5 Funções dos fagócitos nas respostas imunes inatas. A regulação hormonal das respostas corporais globais à infecção, considerada, em parte, no Capítulo 11, também será discutida posteriormente neste capítulo.

Complemento. A família de proteínas plasmáticas conhecida como **complemento** fornece outra maneira de destruição extracelular dos patógenos sem fagocitose prévia. Certas proteínas do complemento estão sempre circulando no sangue em um estado inativo. Com a ativação de uma proteína do complemento em resposta à infecção ou lesão celular, ocorre uma cascata, de modo que essa proteína ativa produz ativação de uma segunda proteína do complemento, que ativa uma terceira, e assim por diante. Dessa maneira, múltiplas proteínas ativas do complemento são produzidas no líquido extracelular da área infectada a partir de moléculas inativas do complemento que entraram a partir do sangue. Como esse sistema consiste em pelo menos 30 proteínas distintas, ele é extremamente complexo, de modo que só iremos identificar as funções de apenas algumas das proteínas individuais do complemento.

A proteína central da cascata do complemento é o C3. A ativação do C3 inicia uma série de eventos. O primeiro deles consiste no depósito de **C3b**, um componente de C3, sobre a superfície do micróbio. O C3b atua como opsonina, que é reconhecida pelos receptores nos fagócitos cujo alvo é o patógeno para destruição, conforme mostrado para uma bactéria na **Figura 18.6**. O C3b também faz parte de uma enzima proteolítica que amplifica a cascata do complemento e leva ao desenvolvimento distal de uma proteína de múltiplas unidades, denominada **complexo de ataque à membrana (CAM).** O CAM insere-se na membrana plasmática da bactéria (ou no revestimento proteico do vírus) e forma canais semelhantes a poros na membrana, tornando-a permeável. Ocorre entrada de água, íons e pequenas moléculas no micróbio, perturbando o ambiente intracelular e matando o patógeno.

Além de fornecer uma maneira de destruição direta dos patógenos, o sistema do complemento desempenha outras funções importantes na inflamação (**Figura 18.7**). Algumas das moléculas ativadas do complemento ao longo da cascata causam, direta ou indiretamente (por meio da estimulação da liberação de outros mediadores inflamatórios), vasodilatação, aumento da permeabilidade microvascular às proteínas e quimiotaxia.

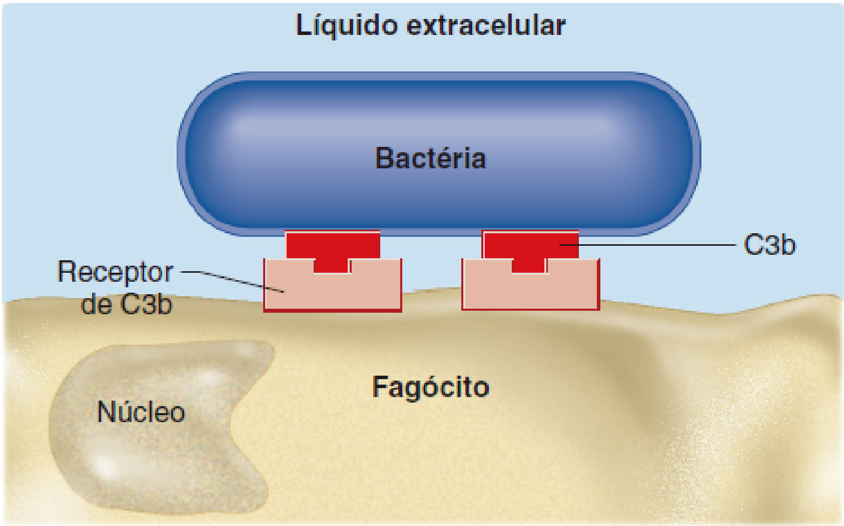


Figura 18.6 Função do C3b do complemento como opsonina. Uma porção do C3b liga-se de modo inespecífico aos carboidratos existentes na superfície da bactéria, enquanto outra porção liga-se a locais receptores específicos de C3b na membrana plasmática do fagócito. As estruturas não estão desenhadas em escala.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Em capítulos anteriores, você aprendeu algumas das características das interações ligantes-receptores (p. ex., ver Figuras 3.25 a 3.30). Após rever as Figuras 3.25 a 3.30, deduzir que características gerais podem tornar o receptor de C3b apropriado para a ligação de C3b, mas não de outros ligantes.

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Como veremos adiante, os anticorpos, que são uma classe de proteínas secretadas por determinados linfócitos, são necessários para ativar a primeira proteína do complemento, **C1**, na sequência completa, conhecida como **via clássica do complemento.** Entretanto, os linfócitos não estão envolvidos na inflamação *inespecífica*, que é nosso assunto presente. Como, então, a sequência do complemento é iniciada durante a inflamação inespecífica? A resposta é que existem, pelo menos, duas outras maneiras de ativar o complemento, incluindo uma delas, denominada **via alternativa do complemento**, que não depende de anticorpos e que se desvia do C1. A via alternativa é iniciada em consequência de interações dos carboidratos na superfície dos micróbios com as moléculas inativas do complemento depois de C1. Essas interações levam à formação do C3b ativo, a opsonina descrita no parágrafo anterior, bem como à ativação das moléculas subsequentes do complemento na via. Entretanto, nem todos os micróbios possuem uma superfície propícia para iniciar a via alternativa.

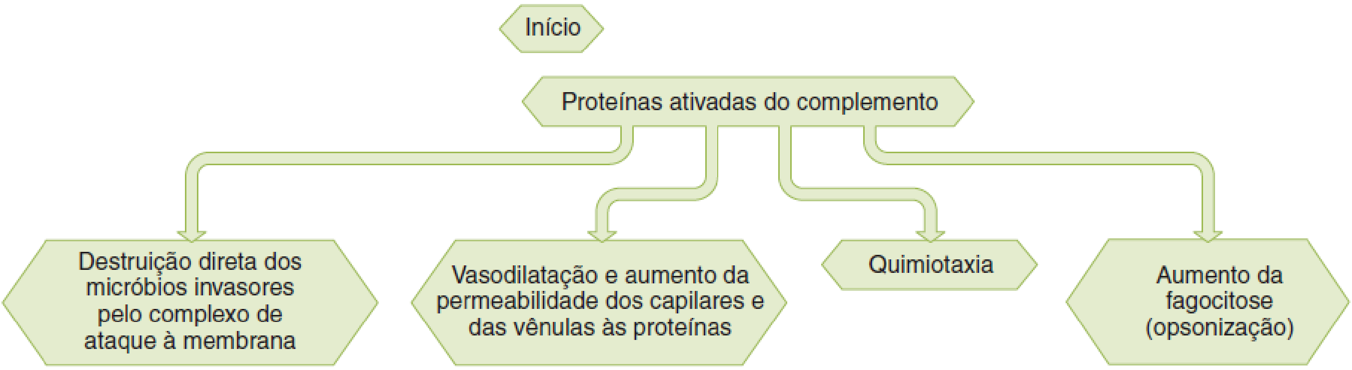


Figura 18.7 Funções das proteínas do complemento. Os efeitos sobre os vasos sanguíneos e sobre a quimiotaxia são exercidos tanto diretamente por moléculas do complemento quanto indiretamente por meio de outros mediadores inflamatórios (p. ex., histamina), que são liberados pelas moléculas do complemento.

Outras opsoninas nas respostas inatas. Além do C3b do complemento, outras proteínas plasmáticas podem ligar-se de modo inespecífico aos carboidratos ou aos lipídios na parede celular dos micróbios e facilitar a opsonização. Muitas delas – por exemplo, a **proteína C reativa** – são produzidas pelo fígado e são sempre encontradas em alguma concentração no plasma. Entretanto, sua produção e concentrações plasmáticas aumentam acentuadamente durante a inflamação.

Reparo tecidual. O estágio final da inflamação é o reparo tecidual. Dependendo do tecido envolvido, a multiplicação das células específicas do órgão por divisão celular pode ou não ocorrer durante esse estágio. Por exemplo, as células hepáticas multiplicam-se, o que não ocorre com as células do músculo esquelético. Em qualquer caso, os fibroblastos (um tipo de célula do tecido conjuntivo), que residem na área, dividem-se rapidamente e começam a secretar grandes quantidades de colágeno, enquanto células dos vasos sanguíneos proliferam em um processo denominado angiogênese. Todos esses eventos são produzidos por mediadores químicos, particularmente por um grupo de fatores de crescimento produzidos localmente. Por fim, ocorre remodelagem à medida que o processo de cicatrização termina. O reparo final pode não ser perfeito, deixando uma cicatriz.

Interferonas

As interferonas são citocinas e são agrupadas em duas famílias, denominadas interferonas tipo I e tipo II. As **interferonas tipo I** incluem várias proteínas que inibem de modo inespecífico a replicação dos vírus dentro das células hospedeiras. Em resposta à infecção por um vírus, a maioria dos tipos celulares produz essas interferonas e as secreta no líquido extracelular. Em seguida, as interferonas tipo I ligam-se a receptores da membrana plasmática sobre a célula secretora e em outras células, estejam elas ou não infectadas (**Figura 18.8**). Essa ligação desencadeia a síntese de dezenas de diferentes proteínas antivirais pela célula. Se a célula já estiver infectada, ou se ela eventualmente se tornar infectada, essas proteínas interferem na capacidade de replicação dos vírus. As interferonas tipo I também desempenham uma função na destruição das células tumorais e na produção de febre durante uma infecção.

As ações das interferonas tipo I anteriormente descritas não são específicas. Muitos tipos de vírus induzem a síntese de interferonas, as quais, por sua vez, podem inibir a multiplicação de muitos tipos de vírus. (Entretanto, pesquisas recentes revelaram que as interferonas tipo I também influenciam a natureza de certos aspectos da resposta imune adaptativa.)

O único membro das **interferonas tipo II** – denominado **interferona gama** – é produzido por células imunes. Essa interferona potencializa algumas das ações das interferonas tipo I, intensifica a atividade de destruição das bactérias dos

macrófagos e atua como quimiocina no processo inflamatório.

Receptores Toll-like

No início desta seção, mencionamos que a imunidade inata frequentemente depende do reconhecimento, por uma célula imune, de alguma característica molecular geral comum a muitos tipos de patógenos. Essas características são designadas como **padrões moleculares associados a patógenos (PMAP).** Perguntamos agora: como esse reconhecimento é feito? Em 1985, pesquisadores interessados em descobrir como embriões de animais se diferenciam em organismos maduros identificaram uma proteína que denominaram Toll (hoje em dia, denominada Toll-1), necessária para a orientação dorsoventral correta das moscas-das-frutas em desenvolvimento. Entretanto, em 1996, foi descoberto que a proteína Toll-1 também conferia às moscas-das-frutas *adultas* a capacidade de combater as infecções fúngicas, uma descoberta que foi reconhecida, em 2011, com o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina. Desde então, uma família de proteínas Toll foi descoberta em animais, desde nematódeos até mamíferos, incluindo os seres humanos; essas proteínas são expressas no plasma e nas membranas endossômicas dos macrófagos e das células dendríticas, entre outras células. Uma das funções dessas proteínas consiste em reconhecer características moleculares altamente conservadas associadas a patógenos (*i. e.*, PMAP)e ligar-se a esses padrões. Incluem lipopolissacarídios e outros lipídios e carboidratos, ácidos nucleicos virais e bacterianos e uma proteína encontrada no flagelo comum a numerosas bactérias. Quando a ligação de um desses ligantes ocorre na membrana plasmática, são produzidos segundos mensageiros dentro da célula imune, levando à secreção de várias citocinas que atuam como mediadores inflamatórios, descritos no Quadro 18.3, como IL-1, IL-12 e TNF-α. Por sua vez, esses mediadores estimulam a habilidade das células imunes envolvidas na resposta imune inata. Alguns desses sinais também ativam células envolvidas na resposta imune adaptativa. Tendo em vista que muitas das proteínas Toll são ligadas à membrana plasmática, ligam-se a ligantes extracelulares e induzem a formação de segundos mensageiros, elas são designadas como *receptores*; a família dessas proteínas é conhecida como **receptores Toll-*like* (TLR)**. Apesar disso, nem todos os TLR geram sinais intracelulares quando ligados a um ligante; alguns TLR induzem a fixação do micróbio a um macrófago, por exemplo, resultando em sua fagocitose e destruição subsequente.

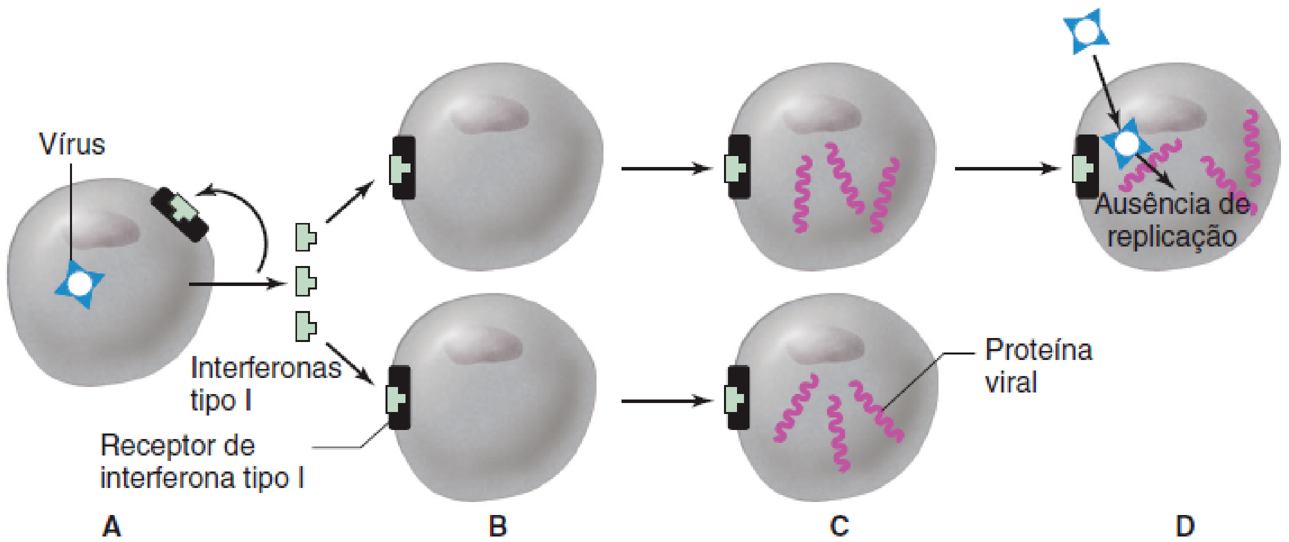


Figura 18.8 Função da interferona tipo I na prevenção da replicação viral. **A.** A maioria dos tipos celulares, quando infectados por vírus, secreta interferonas tipo I, que entram no líquido intersticial e ligam-se a receptores de interferonas tipo I (**B**) sobre as próprias células secretoras (função autócrina) e células adjacentes (função parácrina). Além disso, algumas interferonas tipo I entram no sangue ligam-se a receptores de interferonas tipo I localizados em células muito distantes (função endócrina). **C.** A ligação das interferonas tipo I a seus receptores induz a síntese de proteínas que inibem a replicação viral se houver entrada de vírus na célula (**D**).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Existem outros exemplos, além das secreções imunes, em que uma única substância pode atuar como substância tanto endócrina quanto parácrina? (*Dica:* ver novamente os Capítulos 11, 15 e 17 para ajuda, se necessário.)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Os TLR pertencem a uma família de proteínas, denominadas **receptores de reconhecimento de padrões (PRR)**, todos os quais reconhecem uma ampla variedade de ligantes encontrados em muitos patógenos e ligam-se a eles. Esses ligantes possuem características moleculares conservadas, que geralmente são consideradas vitais para a sobrevida ou a função do patógeno. Estima-se que até mil dessas características moleculares sejam reconhecidas pelos PRR.

A importância dos TLR nos mamíferos foi demonstrada em camundongos com uma formação de mutação de um membro da família, denominado Toll-4. Esses camundongos exibem hipersensibilidade aos efeitos e injeções da molécula da parede celular,

lipopolissacarídio (para simular uma infecção bacteriana), e têm menos capacidade de impedir uma infecção bacteriana. Nos seres humanos, estudos recentes sugerem que certas variantes de ocorrência natural de um TLR específico estão associadas a um risco aumentado de certas doenças.

Na atualidade, os TLR constituem uma área ativa de pesquisa entre biologistas, em virtude de sua importância como fatores de desenvolvimento nos invertebrados e de seu significado imunológico em alguns invertebrados adultos e, possivelmente, em todos os vertebrados. Certos domínios desses receptores foram até mesmo identificados em plantas, onde eles também parecem estar envolvidos na resistência a doenças. Por conseguinte, os TLR podem estar entre os primeiros mecanismos que evoluíram nos organismos vivos para protegê-los contra infecções por patógenos.

18.3 Respostas imunes adaptativas

Em virtude da complexidade das respostas imunes adaptativas, segue-se uma visão geral como breve orientação antes que sejam fornecidos mais detalhes a respeito dos vários componentes da resposta.

Visão geral

Os linfócitos são as células essenciais nas respostas imunes adaptativas. Diferentemente dos mecanismos de resposta inata, os linfócitos precisam reconhecer o material estranho específico a ser atacado. Qualquer molécula que possa desencadear uma resposta adaptativa contra ela própria ou contra a célula que a carrega é denominada **antígeno.** Do ponto de vista técnico, um antígeno é qualquer molécula, independentemente de sua estrutura, localização ou função, que se liga a um anticorpo ou receptor de linfócitos; se a ligação desencadear uma resposta imune específica contra a substância, esse antígeno é também denominado *imunógeno.* Como a maioria dos antígenos não induz nenhuma resposta imune, ignoraremos essa distinção e utilizaremos apenas o termo "antígeno" em todo o capítulo. Por conseguinte, um antígeno refere-se a qualquer molécula que o hospedeiro não reconhece como própria. Os antígenos são, em sua maioria, proteínas ou polissacarídios muito grandes. Os antígenos incluem os revestimentos proteicos dos vírus, proteínas específicas encontradas em bactérias ou outras células estranhas, algumas células cancerosas, células transplantadas e toxinas. A capacidade dos linfócitos de distinguir um antígeno do outro confere especificidade às respostas imunes nas quais participam.

Uma resposta imune adaptativa típica pode ser dividida em três estágios:

- *Encontro e reconhecimento de um antígeno pelos linfócitos.* Durante o seu desenvolvimento, cada linfócito sintetiza e insere em sua membrana plasmática múltiplas cópias de um único tipo de receptor, que pode ligar-se a um antígeno específico. Posteriormente, se o linfócito entrar em contato com o antígeno, este irá se ligar aos receptores. Essa ligação é o significado físico-químico do termo *reconhecer* em imunologia. Em consequência, a capacidade dos linfócitos de distinguir um antígeno do outro é determinada pela natureza de seus receptores de membrana plasmática. *Cada linfócito é específico para apenas um tipo de antígeno*
- *Ativação dos linfócitos.* Deve ocorrer a ligação de um antígeno a um receptor para a **ativação dos linfócitos.** Com a ligação a um antígeno, o linfócito torna-se ativado e sofre múltiplos ciclos de divisão celular. Em consequência, são formadas muitas células-filhas a partir de um único progenitor, que são idênticas na sua capacidade de reconhecer um antígeno específico; esse processo é denominado **expansão clonal.** Em um indivíduo típico, estima-se que a população de linfócitos expresse mais de 100 milhões de receptores de antígenos distintos. Após a sua ativação, alguns linfócitos irão atuar como linfócitos efetores para realizar a resposta de ataque. Outros serão deixados como **células de memória**, prontas para reconhecer o antígeno caso retorne no futuro
- *Ataque desencadeado pelos linfócitos ativados e suas secreções.* Os linfócitos efetores ativados desencadeiam um ataque contra os antígenos que são reconhecidos pelo receptor específico de antígenos. As células B ativadas, que compreendem um grupo de linfócitos, diferenciam-se em plasmócitos, que secretam anticorpos no sangue. Esses anticorpos opsonizam os patógenos ou as substâncias estranhas e os transformam em alvos para ataque pelas células imunes inatas. As células T citotóxicas ativadas, que constituem outro tipo de linfócitos, atacam diretamente e matam as células que apresentam os antígenos. Uma vez realizado o ataque com sucesso, a grande maioria das células B, plasmócitos e células T que participaram morre por apoptose. A morte dessas células efetoras no momento oportuno constitui uma resposta homeostática, que impede que a resposta imune se torne excessiva e, possivelmente, destrua seus próprios tecidos. Entretanto, as células de memória persistem mesmo após a resposta imune ter sido concluída com sucesso.

Órgãos linfoides e origens dos linfócitos

Nossa primeira tarefa é descrever os órgãos e os tecidos a partir dos quais os linfócitos se originam e onde passam a residir. Em seguida, são descritos os vários tipos de linfócitos citados na visão geral e resumidos no Quadro 18.1.

Órgãos linfoides. À semelhança de todos os leucócitos, os linfócitos circulam no sangue. Entretanto, em qualquer momento determinado, a grande maioria dos linfócitos na realidade não se encontra no sangue, porém em um grupo de órgãos e tecidos coletivamente designados como **órgãos linfoides.** Esses órgãos são subdivididos em órgãos linfoides primários e secundários.

Os **órgãos linfoides primários** são a medula óssea e o timo. Esses órgãos constituem os locais iniciais de desenvolvimento dos linfócitos. Fornecem ao corpo linfócitos maduros, porém virgens – isto é, linfócitos que ainda não foram ativados por um antígeno específico. A medula óssea e o timo normalmente não são os locais onde os linfócitos virgens sofrem ativação durante uma resposta imune.

Os **órgãos linfoides secundários** incluem os linfonodos, o baço, as tonsilas e acúmulos de linfócitos nos revestimentos dos tratos intestinal, respiratório, genital e urinário. Nos órgãos linfoides secundários é que os linfócitos virgens são ativados para participar em respostas imunes adaptativas.

Ressaltamos que a medula óssea e o timo fornecem linfócitos maduros para os órgãos linfoides secundários. Entretanto, os linfócitos nos órgãos secundários não são, em sua maioria, as mesmas células que se originaram nos órgãos linfoides primários. A explicação para esse aparente paradoxo é que, uma vez no órgão secundário, o linfócito maduro proveniente da medula óssea ou do timo pode sofrer divisão celular, produzindo linfócitos idênticos adicionais, os quais, por sua vez, sofrem divisão celular, e assim por diante. Em outras palavras, todos os linfócitos são *descendentes* de ancestrais que amadurecem na medula óssea ou no timo, mas que podem não ser os mesmos que surgiram nesses órgãos. Todas as células da progênie derivadas da divisão celular de um único linfócito constituem um **clone** de linfócitos.

Não existe nenhuma ligação anatômica, a não ser o sistema circulatório, entre os vários órgãos linfoides. Analisaremos brevemente esses órgãos – com exceção da medula óssea, que foi descrita na Seção A do Capítulo 12.

O **timo** localiza-se na parte superior do tórax. Seu tamanho varia de acordo com a idade; é relativamente grande por ocasião do nascimento e continua crescendo até a puberdade, quando sofre atrofia gradual e é substituído por tecido adiposo. Antes de sua atrofia, o timo consiste principalmente em linfócitos imaturos, que irão se transformar em células T maduras, as quais irão eventualmente migrar por meio da corrente sanguínea até os órgãos linfoides secundários.

Conforme assinalado no Capítulo 12, lembre-se que o líquido que flui nos vasos linfáticos é denominado *linfa*. A linfa consiste no líquido intersticial que entrou nos capilares linfáticos e segue seu trajeto até os grandes vasos linfáticos que drenam nas veias sistêmicas. Durante esse trajeto, a linfa flui através de **linfonodos** espalhados ao longo dos vasos. Por conseguinte, a linfa é a rota pela qual os linfócitos nos linfonodos entram em contato com os antígenos que os ativam. Cada linfonodo é uma colmeia de seios preenchidos de linfa (**Figura 18.9**), com grandes agrupamentos de linfócitos (os nódulos linfáticos) entre os seios. Os linfonodos também contêm muitos macrófagos e células dendríticas.

O **baço**, o maior dos órgãos linfoides secundários, localiza-se na parte esquerda da cavidade abdominal, entre o estômago e o diafragma. O baço é para o sangue circulante o que os linfonodos são para a linfa. O sangue infiltra-se através da rede vascular no interior do baço, onde se encontram grandes coleções de linfócitos, macrófagos e células dendríticas. Além de interagir com os linfócitos, os macrófagos do baço também fagocitam os eritrócitos velhos ou mortos.

As **tonsilas** e as **adenoides** são um grupo de pequenos órgãos linfoides arredondados que se encontram na faringe. Esses órgãos são repletos de linfócitos, macrófagos e células dendríticas e apresentam aberturas para a superfície da faringe, denominadas criptas. Os linfócitos nesses órgãos respondem aos micróbios que chegam com o alimento ingerido, bem como por meio do ar inspirado.

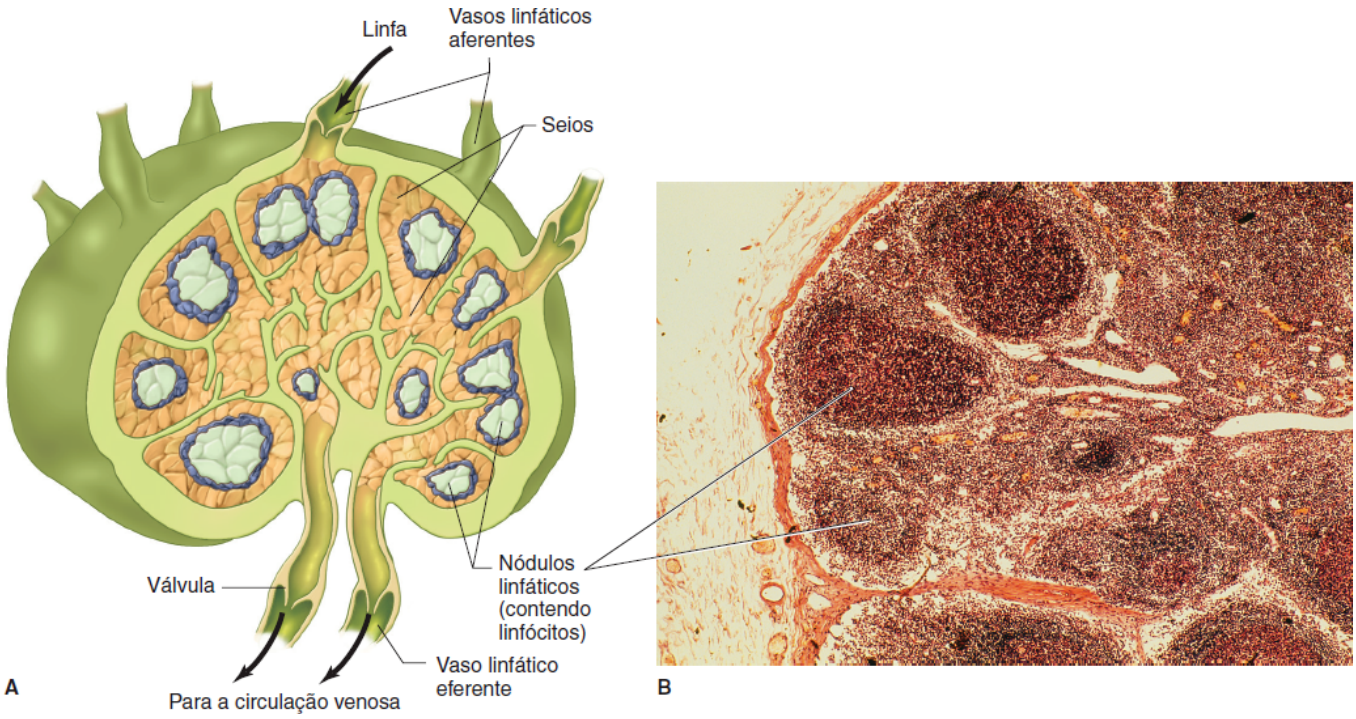


Figura 18.9 Anatomia de um linfonodo visto em um desenho (**A**) e em um corte examinado ao microscópio óptico (**B**).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- A resposta imune inata inclui a vasodilatação da microcirculação e um aumento da permeabilidade dos capilares às proteínas (ver Figura 18.2). Como essas alterações poderiam intensificar a resposta imune adaptativa durante uma infecção? (*Dica:* que efeito teriam essas alterações circulatórias sobre o volume de líquido no espaço intersticial e, portanto, o fluxo de linfa?)

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Em qualquer momento determinado, alguns linfócitos estão seguindo o seu trajeto partindo da medula óssea ou do timo para os órgãos linfoides secundários. Entretanto, a maioria consiste em células que estão participando do tráfego de linfócitos *entre* os órgãos linfoides secundários, o sangue, a linfa e todos os tecidos do corpo. Os linfócitos de todos os órgãos linfoides secundários entram constantemente nos vasos linfáticos que os drenam (todos os órgãos linfoides, e não apenas os linfonodos, são drenados por vasos linfáticos). A partir desse local, são transportados para o sangue. Simultaneamente alguns linfócitos do sangue são empurrados através do endotélio das vênulas em todo o corpo para entrar no líquido intersticial. A partir do líquido intersticial, movem-se para os capilares linfáticos e, ao longo dos vasos linfáticos, até os linfonodos. Em seguida, podem deixar os vasos linfáticos para estabelecer residência no linfonodo.

Essa recirculação ocorre durante todo o tempo, e não apenas durante uma infecção, embora a migração de linfócitos para uma área inflamada seja acentuadamente aumentada pelo processo de quimiotaxia (ver Figura 18.2). O tráfego dos linfócitos aumenta acentuadamente a probabilidade de que qualquer linfócito entre em contato com o antígeno para o qual foi especificamente programado a reconhecer.

Origens dos linfócitos. As múltiplas populações e subpopulações de linfócitos estão resumidas no Quadro 18.1. Os *linfócitos B* (células B) amadurecem na medula óssea e, em seguida, são transportados pelo sangue até os órgãos linfoides secundários (**Figura 18.10**). Esse processo de maturação e migração continua durante toda a vida do indivíduo. Todas as gerações de linfócitos que surgem subsequentemente a partir dessas células por divisão celular nos órgãos linfoides secundários serão idênticas às células-mães, isto é, irão constituir os clones de células B.

Diferentemente das células B, outros linfócitos deixam a medula óssea em um estado imaturo durante a vida fetal e no início da vida neonatal. São transportados até o timo, onde amadurecem antes de seguir o seu trajeto para os órgãos linfoides secundários. Essas células são denominadas *linfócitos T (células T).* À semelhança das células B, as células T também sofrem divisão nos órgãos linfoides secundários, sendo a progênie idêntica às células T originais e, portanto, parte do clone de células T.

Além das células B e T, existe outra população distinta de linfócitos, conhecidos como *células natural killer (NK).* As células NK originam-se na medula óssea, porém os seus precursores e história de vida ainda não estão bem esclarecidos. Como veremos adiante, as células NK, diferentemente das células B e T, não são específicas para determinado antígeno.

Respostas humorais e mediadas por células | Funções das células B e das células T

Com a sua ativação, as células B diferenciam-se em plasmócitos, que secretam **anticorpos.** Os anticorpos são proteínas que percorrem todo o corpo para alcançar antígenos idênticos aos que estimularam a sua produção. Nos líquidos corporais, fora das células, os anticorpos combinam-se com esses antígenos e dirigem um ataque que elimina os antígenos ou as células que os apresentam.

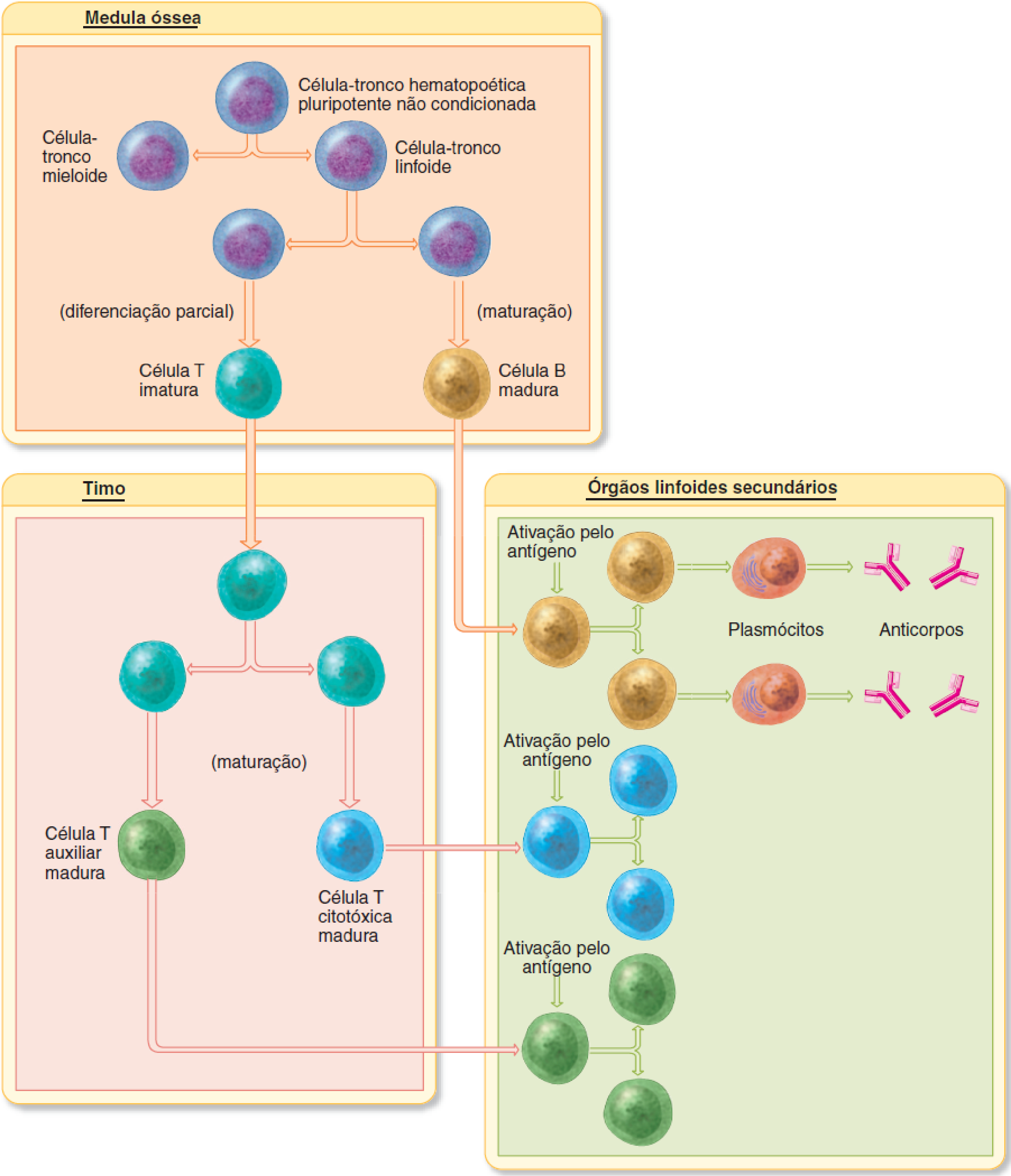


Figura 18.10 Origem das células B e das células T. As células NK não são mostradas, visto que as suas transformações, se houver alguma, após deixarem a medula óssea ainda não estão bem definidas (ver a Figura 12.2 para mais detalhes).

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Em quais tipos de células as células-tronco mieloides se diferenciam?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

As **respostas mediadas por anticorpos** são também denominadas respostas *humorais*, em que o adjetivo *humoral* indica uma comunicação "por meio de mensageiros químicos solúveis" (nesse caso, os anticorpos no sangue). As respostas mediadas por anticorpos possuem uma diversidade de alvos extremamente ampla e constituem a principal defesa contra bactérias, vírus e outros patógenos no líquido extracelular e também contra moléculas tóxicas (toxinas).

Diferentemente das respostas humorais, as respostas das células T são respostas *mediadas por células.* As células T constituem uma família que apresenta pelo menos dois subgrupos funcionais importantes: as **células T citotóxicas** e as **células T auxiliares.** Recentemente, tornou-se claro que existe um terceiro subgrupo – as denominadas **células T reguladoras** ou supressoras –, que inibe a função tanto das células B quanto das células T citotóxicas.

Outra maneira de classificar as células T não é pela sua função, porém pela presença de determinadas proteínas, denominadas CD4 e CD8, em suas membranas plasmáticas. As células T citotóxicas apresentam CD8 e, portanto, são também comumente denominadas células CD8+ ("CD8-positivas"); as células T auxiliares e as células T reguladoras expressam CD4, de modo que são também comumente denominadas células CD4+.

As células T citotóxicas são células de "ataque". Após a sua ativação, dirigem-se até o local de seus alvos aos quais se ligam por meio de um antígeno, matando diretamente os seus alvos por meio de substâncias químicas secretadas. As respostas mediadas pelas células T citotóxicas são dirigidas contra as próprias células do corpo que se tornaram cancerosas ou que foram infectadas por vírus (ou por determinadas bactérias e parasitas que, à semelhança dos vírus, estabelecem residência no interior das células hospedeiras).

Convém enfatizar a importante diferença geográfica nas respostas mediadas por anticorpos e nas respostas mediadas por células T citotóxicas. As células B (e os plasmócitos derivados delas) permanecem em qualquer local onde tenham ocorrido as etapas de reconhecimento e ativação. Os plasmócitos enviam seus anticorpos através da corrente sanguínea à procura de antígenos idênticos aos que desencadearam a resposta. As células T citotóxicas precisam entrar na corrente sanguínea e procurar os alvos.

Definimos, assim, os papéis gerais desempenhados pelas células B e pelas células T citotóxicas. Qual é o papel desempenhado pelas células T auxiliares? Como o próprio nome sugere, essas células não funcionam por si sós como células de ataque, mas ajudam na ativação e na função das células B, dos macrófagos e das células T citotóxicas. As células T auxiliares atuam nos primeiros dois estágios habituais da resposta imune. Em primeiro lugar, combinam-se com o antígeno e, em seguida, sofrem ativação. Entretanto, uma vez ativadas, elas migram até o local de ativação das células B. As células B com o seu antígeno ligado o apresentam às células auxiliares ativadas. As células T auxiliares específicas de antígeno estabelecem contato direto com a célula B, e a comunicação fornecida pelos receptores de superfície – juntamente com a secreção de citocinas – induz a ativação das células B. A função das células T auxiliares na ativação das células T citotóxicas é mais complexa. Para ativar as células T citotóxicas, as células T auxiliares ativadas ajudam outras células, mais provavelmente células dendríticas, a ativar as células T citotóxicas. Diferentemente da célula B, que interage diretamente com a célula T auxiliar, a célula T auxiliar ajuda indiretamente a ativação das células T citotóxicas por meio de outras células. Com apenas algumas exceções, as células B e as células T citotóxicas não podem funcionar adequadamente, a não ser que sejam estimuladas por citocinas provenientes das células T auxiliares.

As células T auxiliares serão consideradas como se fossem uma população homogênea de células; todavia, na verdade, existem diferentes subtipos de células T auxiliares, que se distinguem pelas diferentes citocinas que elas secretam quando são ativadas. Por meio dessas diferentes citocinas, as células T auxiliares ajudam diferentes grupos de linfócitos, macrófagos e células NK. Algumas das citocinas secretadas pelas células T auxiliares também atuam como mediadores da inflamação. A **Figura 18.11** fornece um resumo das interações básicas de células B, células T citotóxicas e células T auxiliares.

Acredita-se que as células T reguladoras suprimam a capacidade de determinadas células B e células T citotóxicas de atacar as próprias proteínas do indivíduo, o que pode ocorrer em certas doenças, conhecidas como doenças autoimunes (descritas mais adiante). Assim, os pesquisadores estão procurando ativamente a possibilidade de que as células T reguladoras possam, algum dia, se mostrar efetivas no tratamento ou na prevenção de determinadas doenças autoimunes. Além disso, a *supressão* das células T reguladoras tem sido proposta como um possível meio de aumentar a atividade das células T citotóxicas, por exemplo, no indivíduo com câncer.

Receptores de linfócitos

Conforme descrito anteriormente, a capacidade dos linfócitos de distinguir um antígeno de outro é determinada pelos receptores dos linfócitos. Tanto as células B quanto as células T expressam receptores em suas membranas plasmáticas.

Receptores de células B. Lembre-se de que as células B, uma vez ativadas por antígeno e por citocinas das células T auxiliares, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos, os quais secretam anticorpos. Os plasmócitos derivados de determinada célula B só podem secretar um anticorpo específico. Cada célula B sempre exibe em sua membrana plasmática cópias do anticorpo específico que a sua progênie de plasmócitos é capaz de produzir. Essa proteína de superfície (uma glicoproteína, para sermos mais acurados) atua como receptor para o antígeno específico para ela.

Os receptores das células B e os anticorpos dos plasmócitos constituem a família de proteínas conhecidas como **imunoglobulinas.** Os próprios receptores, apesar de serem idênticos aos anticorpos a serem secretados pelos plasmócitos derivados da célula B ativada, não são tecnicamente anticorpos, visto que apenas as imunoglobulinas *secretadas* são denominadas anticorpos. Cada molécula de imunoglobulina é composta de quatro cadeias polipeptídicas interligadas (**Figura 18.12**). As duas cadeias longas são denominadas cadeias pesadas, enquanto as duas cadeias curtas, são denominadas cadeias leves. Existem cinco classes principais de imunoglobulinas, que são determinadas pelas sequências de aminoácidos nas cadeias pesadas e em parte das

cadeias leves. As classes são designadas pelas letras A, D, E, G e M depois do símbolo Ig para imunoglobulina; assim, temos a IgA, a IgD, e a assim por diante.

Conforme ilustrado na Figura 18.12, as imunoglobulinas possuem uma "haste", denominada porção **Fc**, que compreende a metade inferior das duas cadeias pesadas. As sequências de aminoácidos da porção Fc mais uma parte adicional das cadeias pesadas e parte das cadeias leves são idênticas para todas as imunoglobulinas de uma única classe (IgA, IgD e assim por diante). Essa porção da imunoglobulina é importante para a interação da molécula com os fagócitos e o sistema complemento, como veremos adiante.

A parte superior de cada cadeia pesada e a sua cadeia leve associada formam um **local de ligação do antígeno** – as sequências de aminoácidos que se ligam ao antígeno. Diferentemente das regiões idênticas (ou "constantes") das cadeias pesadas e das cadeias leves, as sequências de aminoácidos dos locais de ligação do antígeno variam de uma imunoglobulina para outra em determinada classe e são, portanto, conhecidas como terminações variáveis. Cada uma das cinco classes de anticorpos pode conter milhões de imunoglobulinas singulares, cada uma delas capaz de se combinar apenas com um antígeno específico (ou, em alguns casos, com vários antígenos cujas estruturas sejam muito similares). A interação de um local de ligação do antígeno de uma imunoglobulina com determinado antígeno é análoga às interações de chave e fechadura que se aplicam geralmente à ligação de ligantes pelas proteínas.

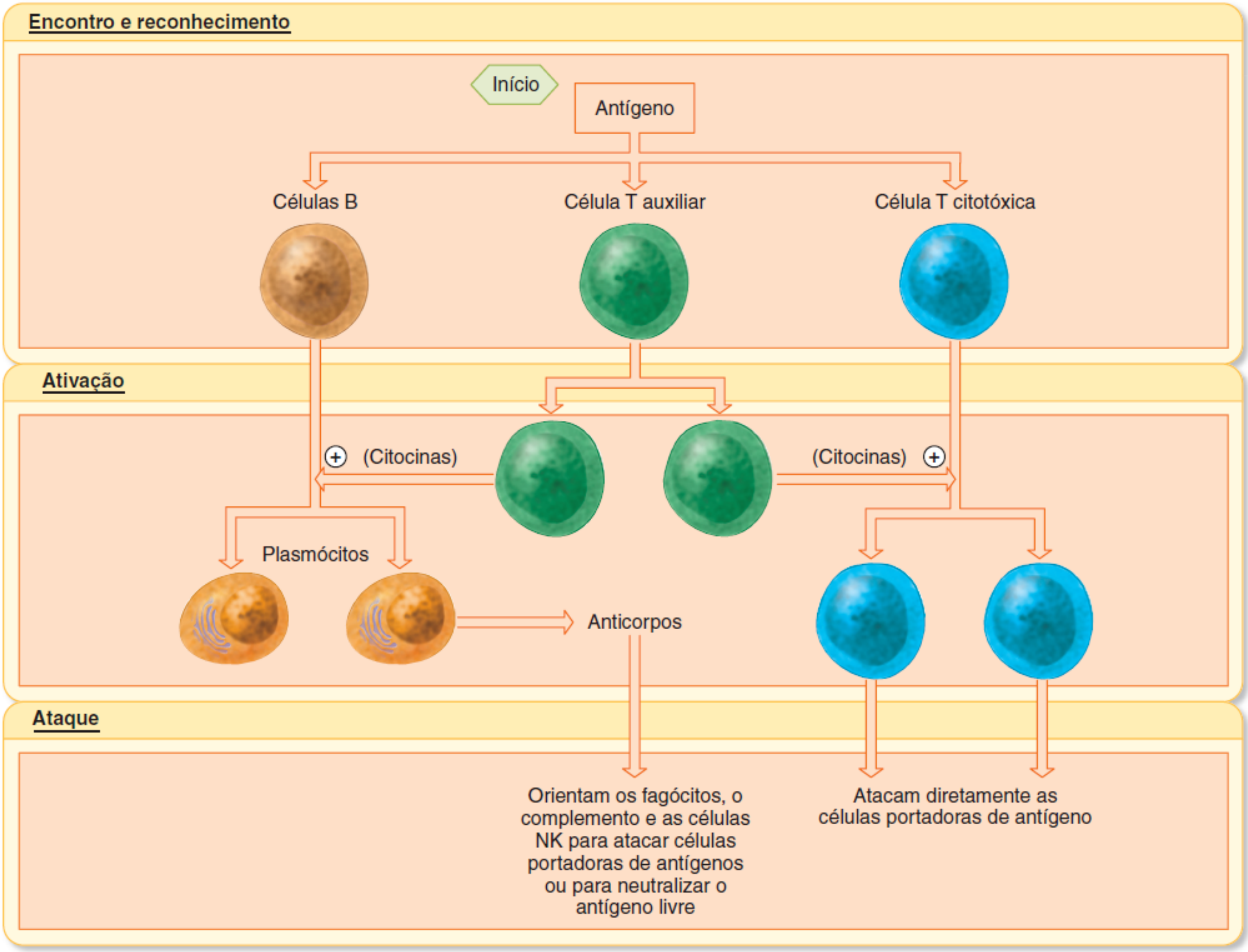


Figura 18.11 Resumo das funções das células B, das células T citotóxicas e das células T auxiliares nas respostas imunes. Os eventos da fase de ataque são descritos em seções posteriores. O símbolo ⊕ indica um efeito estimulante (ativação) das citocinas.

Outro ponto que deve ser mencionado: os receptores das células B são capazes de se ligar ao antígeno, independentemente de ser uma molécula dissolvida no líquido extracelular ou estar presente na superfície de uma célula estranha, como um micróbio, flutuando livremente nos líquidos. Neste último caso, a célula B torna-se ligada à célula estranha por meio das ligações entre o receptor da célula B e o antígeno de superfície.

Para resumir até aqui, qualquer célula B ou clone de células B idênticas possui receptores de imunoglobulinas únicos – isto é, receptores com locais de ligação do antígeno únicos. Em consequência, o corpo mune-se de milhões de clones de diferentes células B para assegurar a existência de receptores específicos para o enorme número de diferentes antígenos que o organismo *pode* encontrar durante toda a sua vida. A imunoglobulina específica que qualquer célula B exibe como receptor em sua membrana plasmática (e que a sua progênie de plasmócitos irá secretar como anticorpos) é determinada durante a maturação da célula na medula óssea.

Isso levanta uma questão muito interessante. No genoma humano, existem apenas cerca de 200 genes que codificam as imunoglobulinas. Como, então, o corpo pode produzir imunoglobulinas que apresentam milhões de locais de ligação de diferentes antígenos, tendo em vista que cada imunoglobulina necessite de uma codificação por um gene distinto? Essa diversidade surge em consequência de um processo genético exclusivo dos linfócitos em desenvolvimento, visto que apenas essas células expressam as enzimas necessárias para catalisar o processo. O DNA em cada um dos genes que codificam os locais de ligação para antígeno das imunoglobulinas é cortado em pequenos segmentos, reorganizados de modo aleatório ao longo do gene e, em seguida, reunidos para formar novas moléculas de DNA. Esse corte e rejunção variam de uma célula B para outra, resultando, assim, na grande diversidade dos genes que codificam as imunoglobulinas de todas as células B em conjunto.

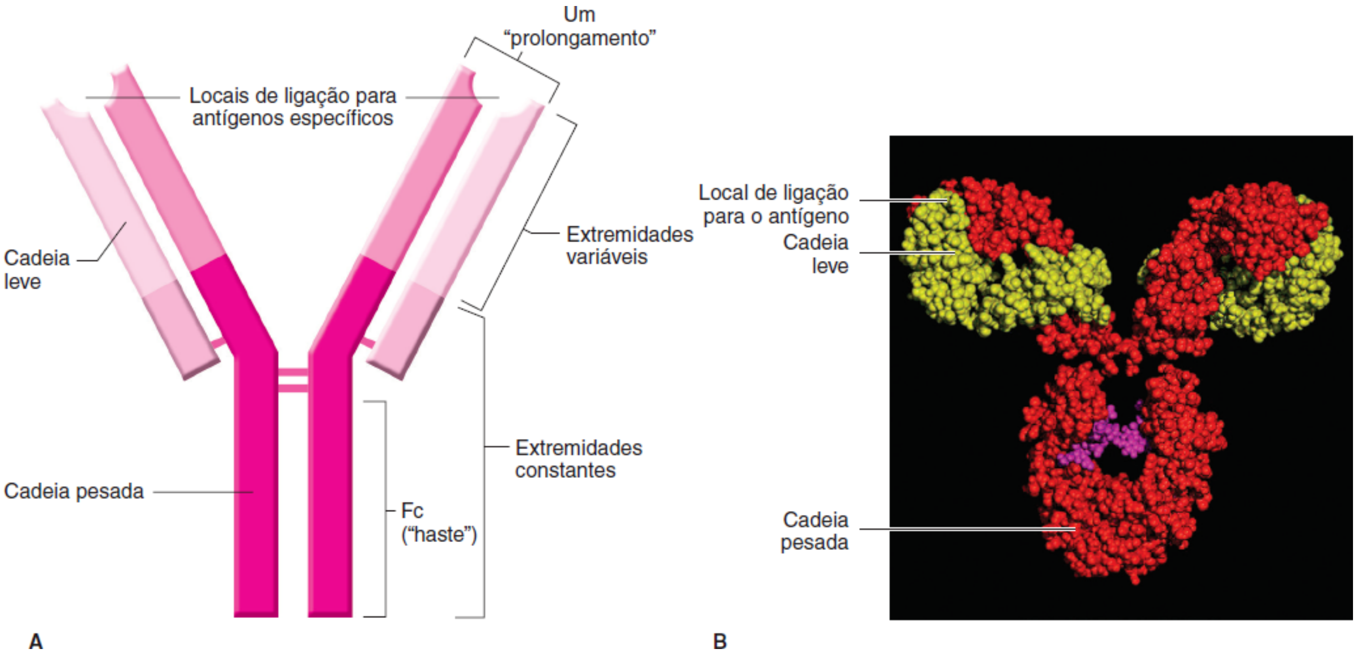


Figura 18.12 Estrutura da imunoglobulina. **A.** A sequência de aminoácido das porções Fc e a de uma região estendida das cadeias pesadas são as mesmas para todas as imunoglobulinas de determinada classe. Uma pequena parte das cadeias leves também é a mesma para determinada classe de imunoglobulina. Coletivamente, essas porções das cadeias pesadas e das cadeias leves são designadas como "extremidades constantes". Cada "prolongamento" contém uma sequência variável de aminoácidos, que representa o único local de ligação do antígeno. As ligações entre cadeias representam pontes de dissulfeto. **B.** Simulação tridimensional de uma imunoglobulina, mostrando os locais de ligação do antígeno e as cadeias leves e pesadas. A região púrpura representa carboidrato associado, cuja função é incerta, mas que pode estar relacionada com a ligação das imunoglobulinas a substratos.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Foram fornecidos muitos exemplos do princípio geral de fisiologia segundo o qual a estrutura é um determinante da função – que coevoluiu com ela. Como esse princípio se aplica ao nível molecular no caso das imunoglobulinas?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Receptores de células T. Os receptores de células T para antígenos são proteínas de duas cadeias que, à semelhança das imunoglobulinas, possuem regiões variáveis, que diferem de um clone de células T para outro. Entretanto, os receptores das células T permanecem inseridos na membrana da célula e não são secretados como anticorpos. À semelhança do desenvolvimento das células B, ocorrem múltiplos rearranjos do DNA durante a maturação das células T, levando à produção de milhões de clones distintos de células T – distintos pelo fato de que as células de qualquer clone determinado possuem receptores de uma única especificidade. Para as células T, essa maturação ocorre durante a sua residência no timo.

Além de suas diferenças estruturais gerais, os receptores das células B e das células T diferem em um aspecto muito mais importante: *O receptor de células T não pode se combinar com o antígeno, a não ser que este seja inicialmente complexado com determinada proteína da membrana plasmática do próprio corpo.* Em seguida, o receptor de células T combina-se com todo o complexo de antígeno e proteína corporal (própria).

As proteínas próprias da membrana plasmática que precisam se complexar com o antígeno, de modo que possa ocorrer reconhecimento pelas células T, constituem um grupo de proteínas codificadas por genes encontrados em um único cromossomo (cromossomo 6) e conhecidas coletivamente como **complexo de histocompatibilidade principal (MHC)**. Por conseguinte, as proteínas são denominadas **proteínas MHC** (nos seres humanos, são também conhecidas como antígenos leucocitários humanos ou HLA). Como não há duas pessoas, a não ser os gêmeos idênticos, que tenham os mesmos conjuntos de genes MHC, não há dois indivíduos que tenham as mesmas proteínas MHC nas membranas plasmáticas de suas células. Em essência, as proteínas MHC são "marcas de identidade" celulares – isto é, marcadores genéticos do ser biológico.

As proteínas MHC são frequentemente denominadas “elementos de restrição”, visto que a capacidade do receptor de uma célula T de reconhecer determinado antígeno é restrita a situações nas quais o antígeno é inicialmente complexado com uma proteína MHC. Existem duas classes de proteínas MHC: I e II. As **proteínas MHC da classe I** são encontradas na superfície de praticamente todas as células do corpo, à exceção dos eritrócitos. As **proteínas MHC da classe II** são encontradas principalmente na superfície dos macrófagos, das células B e das células dendríticas. Em certas condições, outros tipos de células são induzidos a expressar MHC da classe II.

Outro aspecto importante é o fato de que os diferentes subgrupos de células T não apresentam, todos, as mesmas necessidades de MHC (**Quadro 18.4**). As células T citotóxicas requerem que o antígeno esteja associado a proteínas MHC da classe I, enquanto as células T auxiliares necessitam de proteínas MHC da classe II. Uma razão para essa diferença nas exigências baseia-se na presença, conforme descrito anteriormente, de proteínas CD4 nas células T auxiliares e de proteínas CD8 nas células T citotóxicas; a CD4 liga-se às proteínas MHC da classe II, enquanto a CD8 liga-se às proteínas MHC da classe I.

Quadro 18.4	Restrição dos receptores de linfócitos pelo MHC.
Tipo de célula	**Restrição do MHC**
B	Não interage com proteínas MHC
T auxiliar	Classe II, encontrada apenas em macrófagos, células dendríticas e células B
T citotóxica	Classe I, encontrada em todas as células nucleadas do corpo
NK	Não há necessidade de interação com proteínas MHC para a sua ativação

De que modo os antígenos, que são estranhos, acabam se localizando na superfície das próprias células do corpo, formando complexos com as proteínas MHC? A resposta é fornecida pelo processo conhecido como **apresentação do antígeno**, que será descrito a seguir.

Apresentação do antígeno às células T

As células T podem ligar-se ao antígeno somente quando este aparece na membrana plasmática de uma célula hospedeira, complexado com as proteínas MHC da célula. Por conseguinte, as células que apresentam esses complexos atuam como **células apresentadoras de antígeno (CAA)**.

Apresentação às células T auxiliares. As células T auxiliares necessitam de proteínas MHC da classe II para funcionar. Somente os macrófagos, as células B e as células dendríticas expressam proteínas MHC da classe II e, portanto, podem atuar como CAA para as células T auxiliares.

A função do macrófago ou da célula dendrítica como CAA para as células T auxiliares é apresentada na **Figura 18.13**, que mostra a ligação formada pelas células entre as respostas imunes inatas e adaptativas. Após a fagocitose de um micróbio ou de um antígeno não celular por um macrófago ou célula dendrítica em uma resposta *inespecífica*, ele é parcialmente decomposto em fragmentos polipeptídicos menores pelas enzimas proteolíticas da célula. Em seguida, os fragmentos digeridos resultantes ligam-se (dentro dos endossomos) às proteínas MHC da classe II sintetizadas pela célula. Em seguida, todo esse complexo é transportado até a superfície da célula, onde é exibido na membrana plasmática. É a esse complexo presente na superfície celular do macrófago ou da célula dendrítica que uma célula T auxiliar específica se liga.

Observe que não é o antígeno intacto, mas sim os fragmentos polipeptídicos, denominados determinantes antigênicos ou **epítopos**, do antígeno que são complexados com as proteínas MHC e apresentados à célula T. Apesar disso, é habitual referir-se à apresentação do “antígeno”, em lugar da apresentação de “epítopo”.

O modo pelo qual as células B processam o antígeno e o apresentam às células T auxiliares é essencialmente o mesmo que acabamos de descrever para as células dendríticas e os macrófagos (**Figura 18.13B**). A capacidade das células B de apresentar o antígeno às células T auxiliares constitui uma *segunda* função das células B em resposta à estimulação antigênica, enquanto a outra consiste na diferenciação das células B em plasmócitos secretores de anticorpos.

A ligação entre um receptor de células T auxiliares e um antígeno fixo às proteínas MHC da classe II em uma CAA é o evento *antígeno-específico* essencial na ativação das células T auxiliares. Entretanto, essa ligação por si só não resulta em ativação das células T. Além disso, ocorrem interações de outros pares (não antigênicos) de proteínas sobre as superfícies da célula T auxiliar fixada e da CAA, e estes proporcionam um **coestímulo** necessário para a ativação das células T (**Figura 18.14**).

Por fim, a ligação antigênica da CAA à célula T – juntamente com o coestímulo – induz a secreção pela CAA de grandes quantidades das citocinas **interleucina 1 (IL-1)** e **fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)**, que atuam como substâncias parácrinas na célula T auxiliar fixada, proporcionando ainda outro estímulo importante para a ativação.

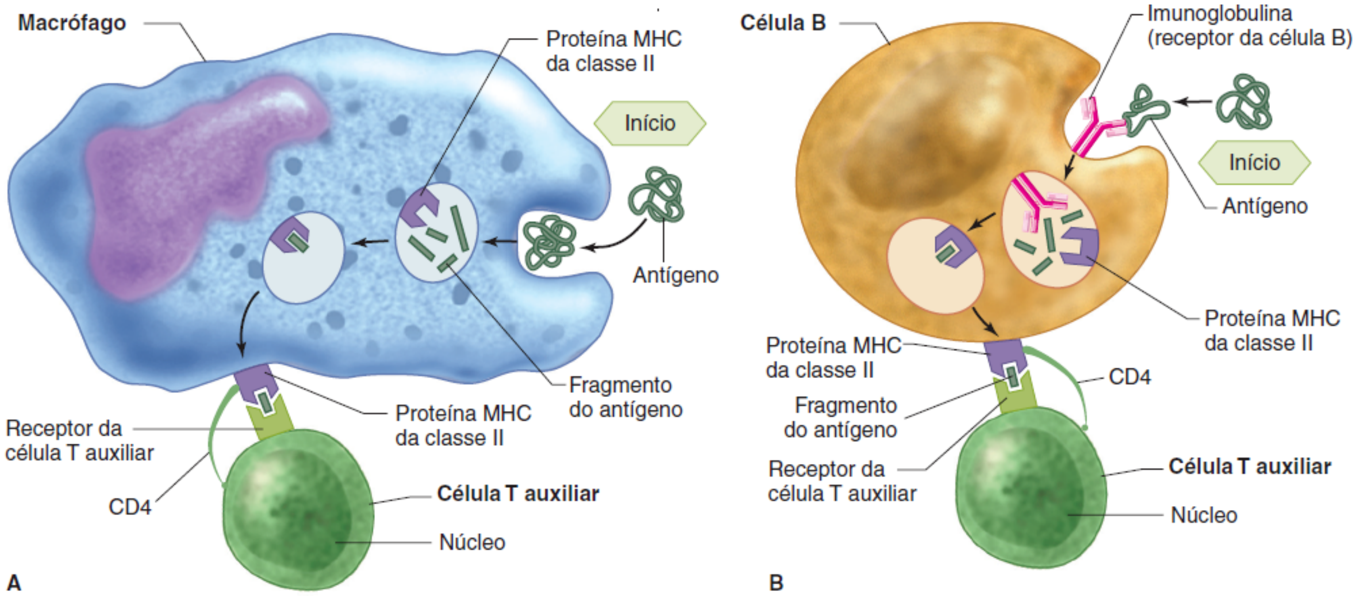


Figura 18.13 Sequência de eventos pelos quais o antígeno é processado e apresentado a uma célula T auxiliar por um macrófago (**A**) ou uma célula B (**B**). Em ambos os casos, comece a figura com um antígeno no líquido extracelular.

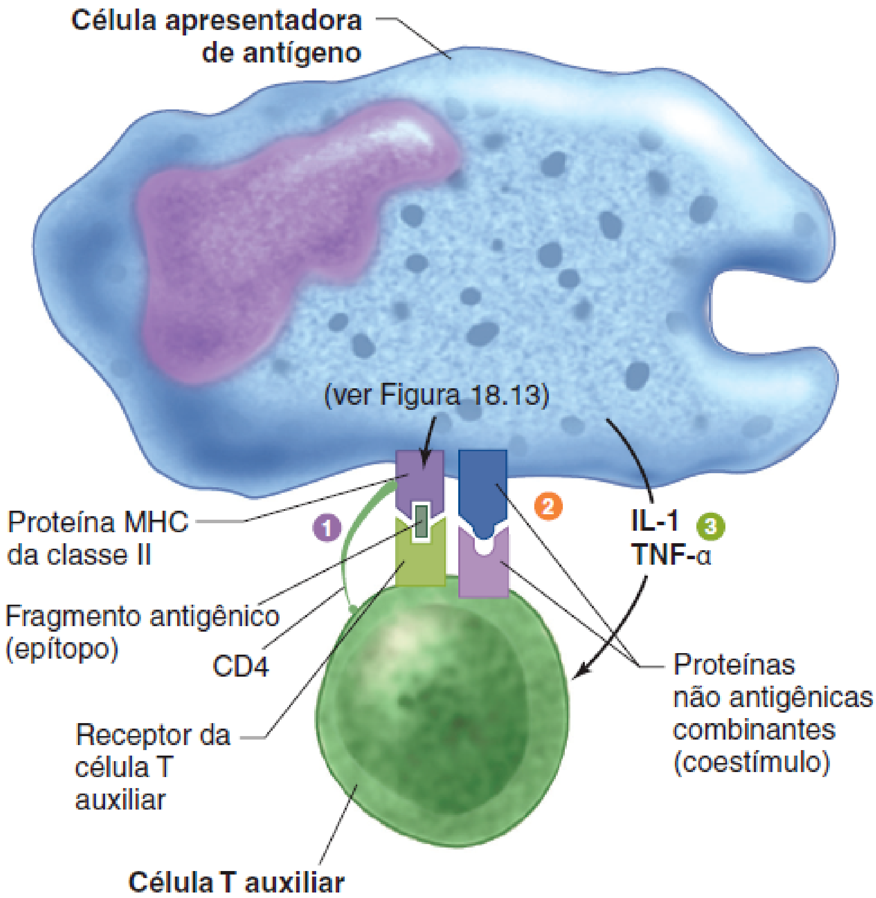


Figura 18.14 São necessários três eventos para que haja ativação das células T auxiliares: (1) a apresentação do antígeno ligado a uma proteína MHC da classe II em uma célula apresentadora de antígeno (CAA); (2) a ligação de proteínas não antigênicas e combinantes nas membranas plasmáticas da CAA e da célula T auxiliar (coestímulo); e (3) a secreção pela CAA das citocinas interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e outras citocinas, que atuam sobre a célula T auxiliar.

Por conseguinte, a CAA participa na ativação de uma célula T auxiliar de três maneiras: (1) apresentação do antígeno; (2) fornecimento de um coestímulo na forma de uma proteína de membrana plasmática não antigênica combinante; e (3) secreção de IL-1, de TNF-α e de outras citocinas (ver Figura 18.14).

A própria célula T auxiliar ativada secreta agora várias citocinas, que exercem efeitos autócrinos sobre a célula T auxiliar e também efeitos parácrinos sobre as células B adjacentes e quaisquer células T citotóxicas, células NK e outros tipos celulares de localização próxima. Evidências recentes sugerem que as células T auxiliares podem programar as células dendríticas a ativar as células T CD8+. Esses processos serão descritos em seções posteriores.

Apresentação às células T citotóxicas. Como as proteínas MHC da classe I são sintetizadas por praticamente todas as células nucleadas, qualquer uma dessas células pode atuar como CAA para uma célula T citotóxica. Essa distinção ajuda a explicar a principal função das células T citotóxicas – a destruição de *qualquer* célula do próprio corpo que tenha se tornado cancerosa ou infectada por vírus. O ponto essencial é o fato de que os antígenos que formam complexos com as proteínas MHC da classe I surgem *dentro* das células corporais. Trata-se de antígenos endógenos, que são sintetizados pelas próprias células do corpo.

Como esses antígenos surgem? No caso dos vírus, quando determinado vírus estabelece residência dentro de uma célula hospedeira, o ácido nucleico viral induz a célula hospedeira a produzir proteínas virais, que são estranhas para a célula. Uma célula cancerosa teve um ou mais de seus genes alterados por substâncias químicas, radiação ou outros fatores. Os genes alterados, denominados ***oncogenes***, codificam proteínas que normalmente não são encontradas no corpo. Essas proteínas atuam como antígenos.

Tanto nas células infectadas por vírus quanto nas células cancerosas, algumas das proteínas antigênicas de produção endógena sofrem hidrólise por enzimas citosólicas (nos proteassomos) a fragmentos polipeptídicos, os quais são transportados para o retículo endoplasmático. No retículo endoplasmático, eles são complexados com as proteínas MHC da classe I da célula hospedeira e, em seguida, transportados por exocitose até a superfície da membrana plasmática, onde uma célula T citotóxica específica para o complexo pode ligar-se a ele (**Figura 18.15**).

Células NK

Conforme assinalado anteriormente, as células NK (*natural killer*) constituem uma classe distinta de linfócitos. Essas células exibem várias semelhanças funcionais com as células T citotóxicas. Por exemplo, seus principais alvos consistem em células infectadas por vírus e em células cancerosas, e elas atacam e matam essas células-alvo diretamente após a sua ligação a elas. Todavia, diferentemente das células T citotóxicas, as células NK não são específicas para antígenos, isto é, cada célula NK pode atacar células infectadas por vírus ou células cancerosas sem reconhecer um antígeno específico. Não possuem receptores de células T, nem os receptores de imunoglobulina das células B, e a natureza exata dos receptores de superfície das células NK que possibilita a identificação de seus alvos não é conhecida (exceto em um caso descrito mais adiante). As proteínas MHC não estão envolvidas na ativação das células NK.

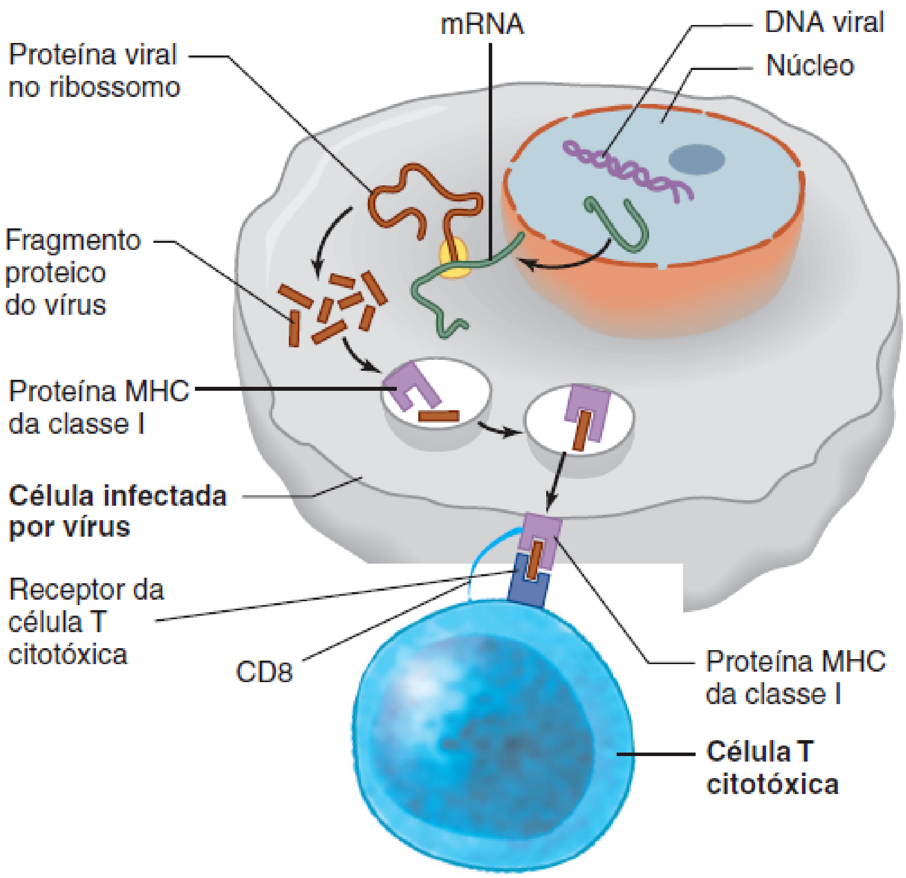


Figura 18.15 Processamento e apresentação do antígeno viral a uma célula T citotóxica por uma célula infectada. Comece esta figura com o DNA viral dentro do núcleo da célula. O DNA viral induz a produção pela célula infectada de proteína viral, que é então hidrolisada (por proteassomos). Os fragmentos são complexados com proteínas MHC da classe I da célula no retículo endoplasmático, e esses complexos são então transportados para a membrana plasmática.

Por que, então, tratamos com essas células dentro do contexto das respostas imunes *específicas* (adaptativas)? A razão é que, conforme descrito subsequentemente, a sua participação em uma resposta imune é acentuadamente intensificada por

determinados anticorpos ou por citocinas secretadas por células T auxiliares ativadas durante as respostas imunes adaptativas.

Desenvolvimento da tolerância imune

Nossa estrutura básica para entender as respostas imunes adaptativas exige a análise de mais uma questão crucial. Como o corpo desenvolve a denominada **tolerância imune** – a ausência de responsividade imune ao próprio corpo? Isso pode parecer uma pergunta estranha, tendo em vista a definição de um antígeno como uma molécula estranha que pode gerar uma resposta imune. Entretanto, como é que o corpo "sabe" que suas próprias moléculas, particularmente as proteínas, não são estranhas (alheias), porém são moléculas próprias do corpo?

Lembre-se de que a enorme diversidade dos receptores de linfócitos representa, em última análise, o resultado de múltiplos processos de cortes e recombinações aleatórios do DNA. Por conseguinte, é praticamente certo de que, em cada indivíduo, clones de linfócitos tenham surgido com receptores capazes de se ligar às próprias proteínas do indivíduo. A existência e o funcionamento desses linfócitos seriam desastrosos, visto que essa ligação desencadearia um ataque imune contra as células que expressam essas proteínas. Existem pelo menos dois mecanismos – a *deleção clonal* e a *inativação clonal* – que explicam por que normalmente não há linfócitos ativos para responder aos componentes do próprio corpo.

Em primeiro lugar, durante a vida fetal e o início da vida pós-natal, as células T ficam expostas a uma grande mistura de proteínas do próprio corpo no timo. As células T com receptores capazes de ligar proteínas próprias são destruídas por apoptose (morte celular programada). Esse processo é denominado **deleção clonal**. O segundo processo, a **inativação clonal**, não ocorre no timo, porém na periferia e faz com que as células T com potencial de reação contra o próprio corpo se tornem não responsivas.

Quais são os mecanismos da deleção clonal e da inativação clonal durante a vida fetal e o início da vida pós-natal? Lembre-se de que a ativação completa de uma célula T auxiliar exige não apenas um estímulo antígeno-específico, mas também um coestímulo inespecífico (interação de proteínas não antigênicas complementares na CAA e na célula T). Se esse coestímulo *não* for fornecido, a célula T auxiliar não apenas deixa de ser ativada pelo antígeno, como também morre ou torna-se inativada para sempre. Este é o caso observado no início da vida. A indução de moléculas coestimuladoras exige a presença de células apresentadoras de antígeno ativadas. A sinalização através de TLR e a secreção de citocinas inflamatórias constituem dois mecanismos de ativação das células apresentadoras de antígeno para expressar moléculas coestimuladoras que irão proporcionar um coestímulo para a ativação das células T.

Isso completa a base para entender as respostas imunes adaptativas. As duas seções seguintes irão utilizar essa base estrutural na apresentação de respostas típicas do início ao final, ressaltando as interações dos linfócitos e descrevendo os mecanismos de ataque utilizados pelas diversas vias.

Respostas imunes mediadas por anticorpos | Defesas contra bactérias, vírus extracelulares e toxinas

Uma resposta clássica mediada por anticorpos é a que resulta em destruição das bactérias. A sequência de eventos, que é bastante semelhante à resposta a um vírus presente no líquido extracelular, está resumida no **Quadro 18.5** e na **Figura 18.16**.

Reconhecimento do antígeno e ativação das células B. Esse processo começa da mesma maneira que o processo envolvido nas respostas inespecíficas, com a penetração das bactérias através de um dos revestimentos do corpo e a sua entrada no líquido intersticial. Em seguida, as bactérias passam para o sistema linfático e/ou a corrente sanguínea e são captadas pelos linfonodos e/ou pelo baço, respectivamente. Nesses locais, uma célula B, que utiliza o seu receptor de imunoglobulinas, reconhece o antígeno de superfície bacteriano e liga-se à bactéria.

Em alguns casos (notavelmente, as bactérias com cápsulas de polissacarídio na parede celular), essa ligação é tudo o que é necessário para desencadear a ativação das células B. Entretanto, para a grande maioria dos antígenos, a ligação do antígeno não é suficiente, e são também necessários sinais na forma de citocinas liberadas do líquido intersticial pelas células T auxiliares próximas às células B ligadas a antígenos.

Quadro 18.5	Resumo dos eventos na imunidade mediada por anticorpos contra bactérias.	
I.	Nos órgãos linfoides secundários, o antígeno bacteriano liga-se a receptores específicos nas membranas plasmáticas das células B	
II.	As células apresentadoras de antígeno (CAA) – mais provavelmente as células dendríticas, mas também os macrófagos e as células B	
	A.	Apresentam às células T auxiliares o antígeno processado e complexado com proteínas MHC da classe II nas CAA
	B.	Fornecem um coestímulo na forma de outra proteína de membrana
	C.	Secretam IL-1, TNF-α e outras citocinas, que atuam sobre as células T auxiliares
III.	Em resposta, as células T auxiliares secretam IL-2, que estimula as próprias células T auxiliares a proliferar e secretar IL-2 e outras citocinas. Estas ativam a proliferação das células B ligadas ao antígeno e a sua diferenciação em plasmócitos. Algumas das células B diferenciam-se em células de memória, e não em plasmócitos	

IV.	Os plasmócitos secretam anticorpos específicos contra o antígeno que iniciou a resposta, e os anticorpos circulam por todo o corpo através da corrente sanguínea
V.	Esses anticorpos combinam-se com o antígeno na superfície das bactérias em qualquer parte do corpo
VI.	A presença de anticorpo ligado ao antígeno facilita a fagocitose das bactérias pelos neutrófilos e macrófagos. Ativa também o sistema complemento, que intensifica ainda mais a fagocitose e pode matar diretamente as bactérias pelo complexo de ataque à membrana. Além disso, pode induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo mediada por células NK que se ligam à porção Fc do anticorpo

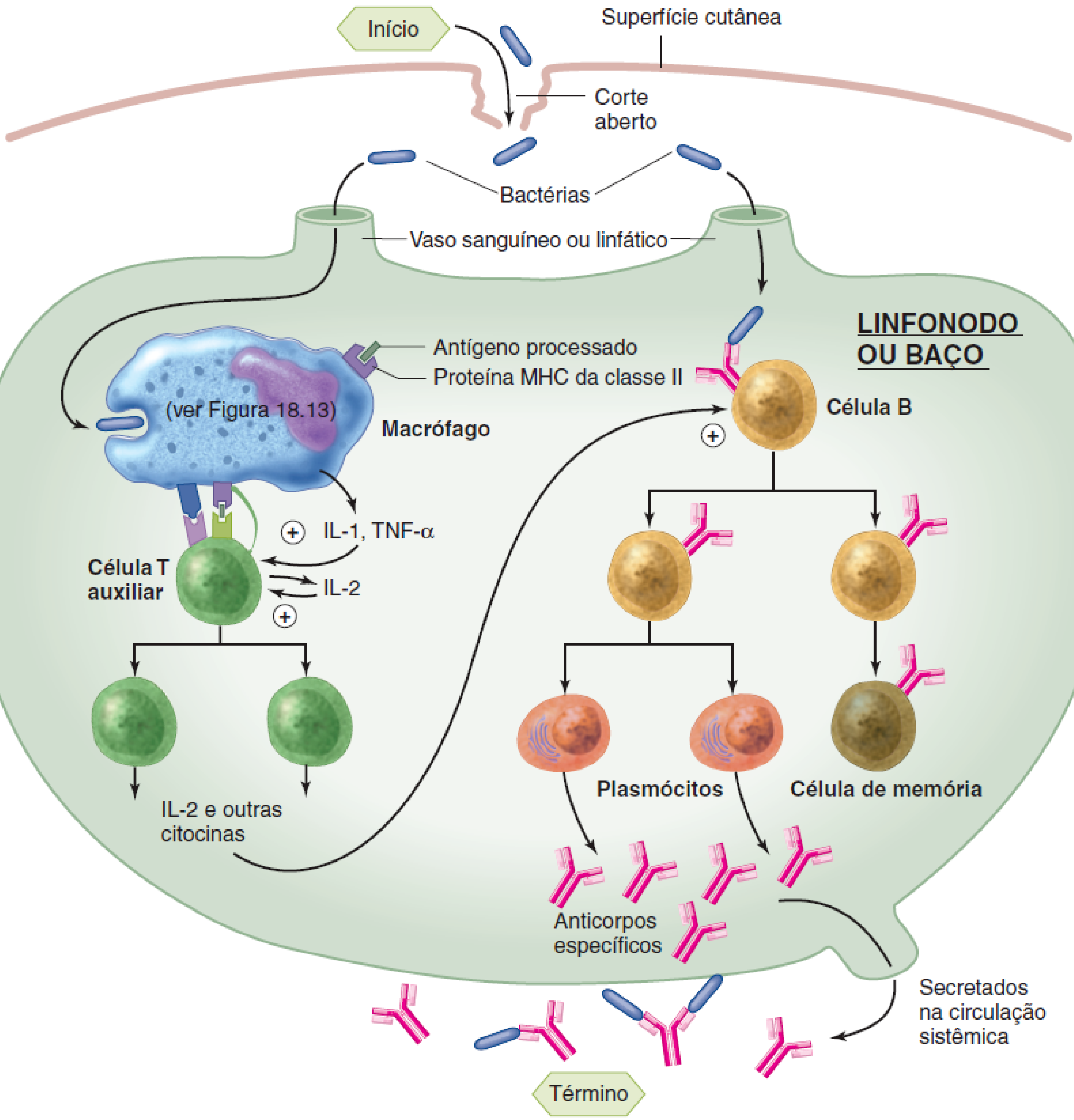


Figura 18.16 Resumo dos eventos por meio dos quais uma infecção bacteriana leva à síntese de anticorpos nos órgãos linfoides secundários. Ver novamente a Figura 18.13 para mais detalhes sobre o processamento intracelular do antígeno. Os anticorpos secretados são transportados pelo sangue até o local da infecção, onde se ligam às bactérias que induziram a resposta. O ataque deflagrado pela ligação dos anticorpos às bactérias é descrito no texto.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é a vantagem da diferenciação de algumas células B em células de memória?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Para que haja reação das células T auxiliares contra bactérias com a secreção de citocinas, elas precisam ligar-se a um complexo de antígeno e proteína MHC da classe II em uma CAA. Vamos pressupor que, neste caso, a CAA seja um macrófago

que fagocitou uma das bactérias, hidrolisou suas proteínas a fragmentos polipeptídicos, formou complexos entre esses fragmentos e proteínas MHC da classe II e exibiu os complexos formados em sua superfície. Em seguida, uma célula T auxiliar específica para o complexo liga-se a ele, começando a ativação da célula T auxiliar. Além disso, o macrófago ajuda esse processo de ativação de duas outras maneiras: (1) fornece um coestímulo por meio de proteínas não antigênicas da membrana plasmática, e (2) secreta IL-1 e TNF-α.

O coestímulo ativa a célula T auxiliar a secretar outra citocina, denominado **interleucina 2 (IL-2).** Entre outras funções, a IL-1 e o TNF-α estimulam a célula T auxiliar a expressar mais receptores para a IL-2. A interleucina 2, que atua de maneira autócrina, fornece então um estímulo proliferativo para a célula T auxiliar ativada (ver Figura 18.16). A célula se divide, começando os ciclos de mitose que levam à formação de um clone de células T auxiliares ativadas; em seguida, essas células liberam não apenas IL-2, como também outras citocinas.

Uma vez ativadas, as células T auxiliares migram para os linfonodos, onde interagem com células B apresentadoras de antígeno. A célula T auxiliar estimula a ativação das células B por meio de contato direto e liberação de citocinas. Outras citocinas – notavelmente a IL-4 possivelmente produzida por basófilos – também são importantes nessa etapa. Uma vez ativada, a célula B diferencia-se em um plasmócito, que secreta anticorpos que reconhecem o antígeno específico. Por conseguinte, como mostra a Figura 18.16, uma série de mensageiros proteicos interconecta os vários tipos de células, atuando as células T como as coordenadoras centrais.

Todavia, conforme assinalado anteriormente, parte da progênie de células B não se diferencia em plasmócitos, porém em células de memória de vida longa, cujas características permitem uma resposta mais rápida e mais vigorosa caso o antígeno reapareça em algum momento futuro (ver Figura 18.16).

O exemplo mostrado utilizou um macrófago como CAA para as células T auxiliares; entretanto, as células B também podem funcionar nesse papel (ver Figura 18.13). A ligação da célula T auxiliar à célula B ligada ao antígeno assegura a estimulação máxima da célula B pelas citocinas secretadas por aquela célula T auxiliar e qualquer uma de sua progênie que esteja próximo.

Secreção de anticorpos. Após a sua diferenciação a partir das células B, os plasmócitos produzem milhares de moléculas de anticorpos por segundo antes de morrer dentro de 1 dia ou mais. Anteriormente, mencionamos que existem cinco classes principais de anticorpos. Os mais abundantes são os anticorpos **IgG**, comumente denominados **gamaglobulina**, e os anticorpos **IgM.** Esses dois grupos em conjunto são responsáveis pela maior parte da imunidade específica contra bactérias e vírus no líquido extracelular. Os anticorpos **IgE** participam nas defesas contra parasitas multicelulares e também medeiam as respostas alérgicas. Os anticorpos **IgA** são secretados por plasmócitos no revestimento dos tratos gastrintestinal, respiratório e geniturinário; em geral, esses anticorpos atuam localmente nos revestimentos ou em suas superfícies. Além disso, são secretados pelas glândulas mamárias e, portanto, constituem os principais anticorpos presentes no leite. As funções da **IgD** ainda não estão bem esclarecidas.

No tipo de infecção descrito neste capítulo, as células B e os plasmócitos, que residem nos linfonodos próximos aos tecidos infectados, reconhecem o antígeno e são ativados a produzir anticorpos. Os anticorpos (principalmente IgG e IgM) circulam pela linfa e pelo sangue para retornar ao local infectado. Nos locais de infecção, os anticorpos deixam o sangue (lembre-se de que a inflamação inespecífica já fez com que os capilares e as vênulas se tornassem permeáveis nesses locais) e combinam-se com o tipo de antígeno de superfície bacteriano que desencadeou a resposta imune (ver Figura 18.16). Em seguida, esses anticorpos dirigem o ataque (ver discussão a seguir) contra as bactérias às quais eles estão agora ligados.

Por conseguinte, as imunoglobulinas desempenham duas funções distintas nas respostas imunes durante a etapa inicial de reconhecimento: (1) as imunoglobulinas presentes na superfície das células B ligam-se ao antígeno trazido a elas; e (2) aquelas secretadas pelos plasmócitos (anticorpos) ligam-se às proteínas que possuem os mesmos antígenos, "marcando-as" como alvos a serem atacados.

O ataque | Efeitos dos anticorpos. Os anticorpos ligados ao antígeno sobre a superfície microbiana não matam diretamente o micróbio, porém ligam fisicamente o micróbio aos mecanismos efetivos que levam à sua morte – fagócitos (neutrófilos e macrófagos), complemento ou células NK. Essa ligação não apenas desencadeia o mecanismo de ataque, como também assegura que os efeitos destrutivos sejam restritos ao micróbio. A ligação a anticorpos específicos ajuda a proteger as estruturas normais adjacentes dos efeitos tóxicos das substâncias químicas empregadas pelos mecanismos que levam à morte dos patógenos.

Intensificação direta da fagocitose. Os anticorpos podem atuar diretamente como opsoninas. O mecanismo é análogo ao do C3b do complemento (ver Figura 18.6), em que o anticorpo liga o fagócito ao antígeno. Conforme ilustrado na **Figura 18.17**, o fagócito possui receptores de membrana, que se ligam à porção Fc do anticorpo. Essa ligação promove a fixação do antígeno ao fagócito e a deflagração da fagocitose da bactéria.

Ativação do sistema complemento. Conforme descrito anteriormente neste capítulo, o sistema do complemento plasmático é ativado em respostas inflamatórias *inespecíficas* (inatas) por meio da via alternativa do complemento. Por outro lado, nas respostas imunes *adaptativas*, a presença de anticorpo da classe IgG ou IgM ligado ao antígeno ativa a *via clássica do complemento.* A primeira molécula dessa via, o C1, liga-se à porção Fc de um anticorpo que se combinou com o antígeno (**Figura 18.18**). Isso resulta em ativação das porções enzimáticas de C1, iniciando, assim, toda a via clássica. O produto final

dessa cascata, o complexo de ataque à membrana (CAM), pode matar as células às quais o anticorpo está ligado, tornando as suas membranas permeáveis. Além disso, como vimos na Figura 18.6, outra molécula ativada do complemento (C3b) funciona como opsonina para intensificar a fagocitose do micróbio pelos neutrófilos e macrófagos (ver Figura 18.18). Como resultado, os anticorpos intensificam a fagocitose tanto diretamente (ver Figura 18.17) quanto pela ativação do C3b do complemento.

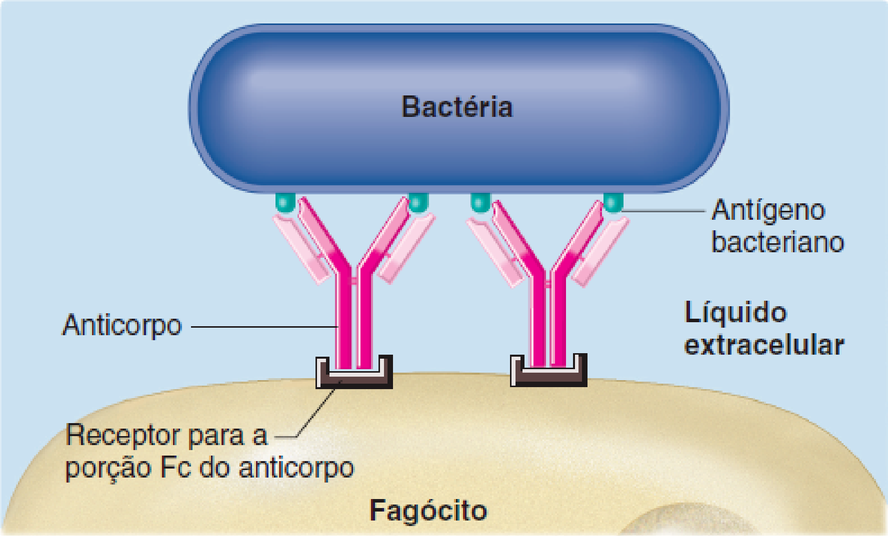


Figura 18.17 Estimulação direta da fagocitose pelo anticorpo. O anticorpo liga o fagócito à bactéria. Compare esse mecanismo de opsonização com aquele mediado pelo C3b do complemento (ver Figura 18.6).

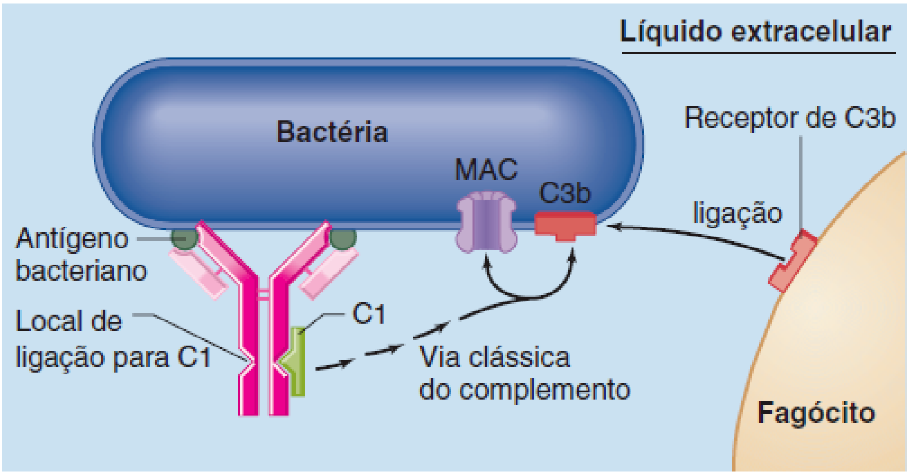


Figura 18.18 Ativação da via clássica do complemento pela ligação do anticorpo ao antígeno bacteriano. O C1 é ativado pela sua ligação à porção Fc do anticorpo. O complexo de ataque à membrana (CAM) é então produzido, juntamente com C3b, que atua como opsonina por meio da ligação das bactérias a um fagócito. O C3b também participa na iniciação do MAC (não mostrado aqui).

É importante observar que o C1 não se liga aos locais de ligação do antígeno específicos nos "dentes" do anticorpo, porém aos locais de ligação do complemento na porção Fc. Como estas últimas são as mesmas em praticamente todos os anticorpos das classes IgG e IgM, a molécula do anticorpo irá se ligar a *qualquer* anticorpo ligado a antígeno pertencente a essas classes. Em outras palavras, existe apenas um conjunto de moléculas de complemento, e, uma vez ativadas, essas moléculas fazem essencialmente a mesma coisa, independentemente da identidade específica do invasor.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Vimos que tanto uma molécula do complemento (C1) quanto um fagócito podem ligar-se de modo inespecífico à porção Fc de um anticorpo ligado a antígeno. As células NK também podem fazer isso (substitua apenas o fagócito por uma célula NK na Figura 18.17). Por conseguinte, os anticorpos podem ligar células-alvo às células NK, que então matam diretamente os alvos pela secreção de substâncias químicas tóxicas. Esse processo é denominado **citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)**, visto que a morte (citotoxicidade) é realizada por células (células NK), porém o processo depende da presença de anticorpos. Observe que os anticorpos conferem especificidade à CCDA, exatamente como o fazem na fagocitose dependente de anticorpos e na ativação do complemento. Esse mecanismo que leva à atuação das células NK é a única exceção, mencionada anteriormente, à generalização de que o mecanismo pelo qual as células NK identificam seus alvos não está bem esclarecido.

Neutralização direta das toxinas bacterianas e dos vírus. As toxinas secretadas por bactérias no líquido extracelular podem atuar como antígenos, induzindo a produção de anticorpos. Em seguida, os anticorpos combinam-se com as toxinas livres, impedindo, desse modo, a interação das toxinas com células suscetíveis. Como cada anticorpo possui dois locais de ligação para o antígeno, formam-se cadeias de complexos de anticorpo-antígeno semelhantes a grumos, e esses agregados são então fagocitados.

Ocorre um processo de ligação semelhante como parte do mecanismo mais importante mediado por anticorpos para a eliminação de vírus do líquido extracelular. Certas proteínas virais de superfície atuam como antígenos, e os anticorpos produzidos contra essas proteínas combinam-se com elas, impedindo a fixação do vírus às membranas plasmáticas das células hospedeiras potenciais. Isso impede a entrada do vírus nas células. À semelhança das toxinas bacterianas, são formadas cadeias de complexos de anticorpo-vírus, que podem ser fagocitados.

Imunidade humoral ativa e passiva. A resposta do mecanismo de produção de anticorpos à invasão de um antígeno estranho varia enormemente, dependendo da exposição prévia desse mecanismo ao antígeno. A produção de anticorpos ocorre lentamente, ao longo de várias semanas, após o primeiro contato com o antígeno; entretanto, qualquer infecção subsequente pelo mesmo invasor desencadeia um imediato e considerável fornecimento de anticorpos específicos adicionais (**Figura 18.19**). Essa resposta, que é mediada pelas células B de memória descritas anteriormente, constitui uma das características fundamentais que distingue a imunidade inata da imunidade adaptativa. Confere uma resistência acentuadamente aumentada contra a infecção subsequente pelo microrganismo específico. A resistência que se desenvolve em consequência do contato do corpo com microrganismos e suas toxinas ou outros componentes antigênicos é conhecida como **imunidade ativa**.

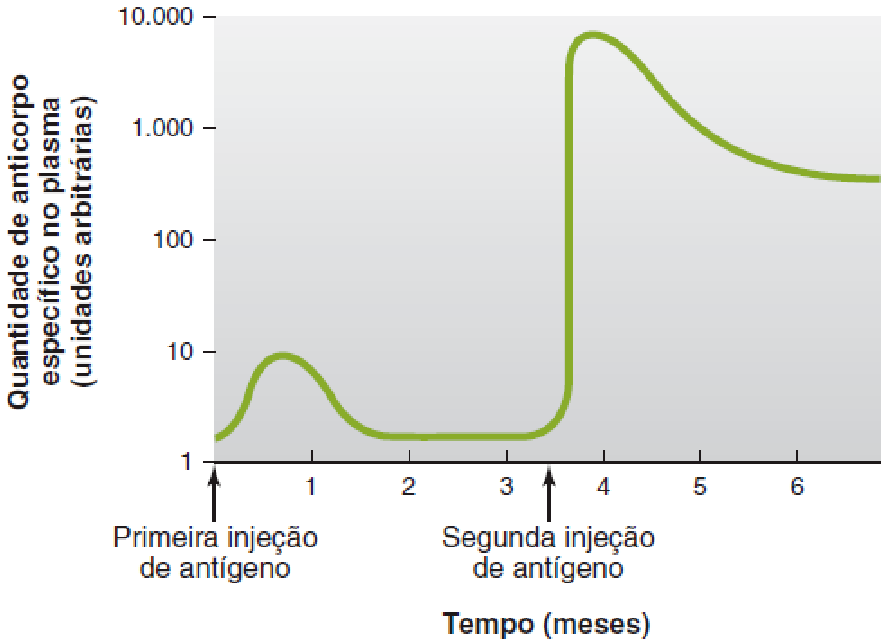


Figura 18.19 Taxa de produção de anticorpos após exposição inicial a um antígeno e exposição subsequente ao mesmo antígeno. Observe que o eixo *y* está em uma escala logarítmica.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- De modo aproximado, quantas vezes a segunda resposta ao antígeno é maior nesse exemplo?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Até o século XX, a única maneira de desenvolver imunidade ativa era sofrer uma infecção; todavia, hoje em dia, utiliza-se a administração de derivados microbianos em vacinas. Uma ***vacina*** pode consistir em pequenas quantidades de patógenos vivos ou mortos, pequenas quantidades de toxinas ou moléculas antigênicas inócuas derivadas do microrganismo ou de sua toxina. O princípio geral é sempre o mesmo: a exposição do corpo à substância antigênica resulta em uma resposta imune ativa, juntamente com a indução das células de memória necessárias para uma resposta rápida e efetiva a uma possível infecção futura por aquele organismo específico.

Um segundo tipo de imunidade, conhecido como **imunidade passiva**, consiste simplesmente na transferência direta de anticorpos de uma pessoa para outra, em que o receptor recebe, portanto, anticorpos pré-formados. Essas transferências ocorrem entre a mãe e o feto, visto que a IgG pode atravessar a placenta. Além disso, uma criança amamentada ao seio materno recebe anticorpos IgA no leite da mãe; a mucosa intestinal é permeável aos anticorpos IgA no início da vida. Estas constituem fontes importantes de proteção para o lactente durante os primeiros meses de vida, quando a capacidade de síntese de anticorpos é relativamente baixa.

O mesmo princípio é utilizado clinicamente quando antibióticos específicos (produzidos por engenharia genética) ou injeções de gamaglobulina misturada são administrados a pacientes expostos a determinadas infecções, como a hepatite, ou que sofrem delas. Tendo em vista que os anticorpos são proteínas com tempo de sobrevida limitado, a proteção proporcionada por essa transferência de anticorpos tem vida relativamente curta, com duração habitual de apenas algumas semanas ou meses.

Resumo. É agora possível resumir a interação das respostas imunes inata e adaptativa para resistir a uma infecção bacteriana. Quando uma determinada bactéria é encontrada pela primeira vez, os mecanismos de defesa *inata* resistem à sua entrada, e, se a bactéria conseguir entrar, esses mecanismos procuram eliminá-la por fagocitose e destruição não fagocítica no processo inflamatório. Simultaneamente, os antígenos bacterianos induzem os clones de células B específicos relevantes a sofrer diferenciação em plasmócitos, que têm a capacidade de produzir anticorpos. Se as defesas inativas forem rapidamente bem-sucedidas, essas respostas imunes *específicas* de desenvolvimento lento podem nunca desempenhar uma função importante. Se as respostas inatas forem apenas parcialmente bem-sucedidas, a infecção pode persistir por um tempo longo o suficiente para que ocorra produção de quantidades significativas de anticorpos. A presença de anticorpo leva a uma intensificação da fagocitose e também à destruição direta das células estranhas, bem como à neutralização de quaisquer toxinas secretadas pelas bactérias. Todos os encontros subsequentes com esse tipo de bactéria irão ativar as respostas específicas muito mais rapidamente e com maior intensidade. Isto é, o indivíduo pode ter imunidade ativa contra essas bactérias.

As defesas contra vírus no líquido extracelular são semelhantes, resultando em destruição ou neutralização do vírus.

Defesas contra células infectadas por vírus e células cancerosas

A seção anterior descreveu como as respostas imunes mediadas por anticorpos constituem a principal defesa a longo prazo contra antígenos exógenos – aqueles presentes em bactérias e vírus, bem como moléculas estranhas individuais que entram no corpo e são encontradas pelo sistema imune no líquido extracelular. Esta seção irá descrever de modo detalhado como as próprias células do corpo que se tornaram infectadas por vírus (ou por outros patógenos intracelulares) ou que foram transformadas em células cancerosas são destruídas.

Qual é o valor de destruir células hospedeiras infectadas por vírus? Essa destruição resulta na liberação dos vírus no líquido extracelular, onde podem ser diretamente neutralizados pelos anticorpos circulantes, conforme acabamos de descrever. Em geral, apenas algumas células hospedeiras são sacrificadas dessa maneira; entretanto, assim que os vírus têm uma oportunidade de se replicar e de se espalhar de uma célula para outra, muitas células hospedeiras infectadas por vírus podem ser destruídas pelas próprias defesas do corpo, a ponto de ocorrer disfunção orgânica.

Papel das células T citotóxicas. A **Figura 18.20** fornece um resumo de uma resposta típica das células T citotóxicas desencadeada pela infecção viral das células corporais. A resposta desencadeada por uma célula cancerosa seria semelhante. Conforme descrito anteriormente, uma célula infectada por vírus ou uma célula cancerosa produzem proteínas estranhas, “antígenos endógenos”, que são processados e apresentados na membrana plasmática da célula, complexados com proteínas MHC da classe I. As células T específicas para o determinado antígeno podem ligar-se ao complexo; entretanto, exatamente como no caso das células B, a ligação ao antígeno, isoladamente, não provoca ativação das células T citotóxicas. São também necessárias citocinas provenientes das células T auxiliares ativadas adjacentes.

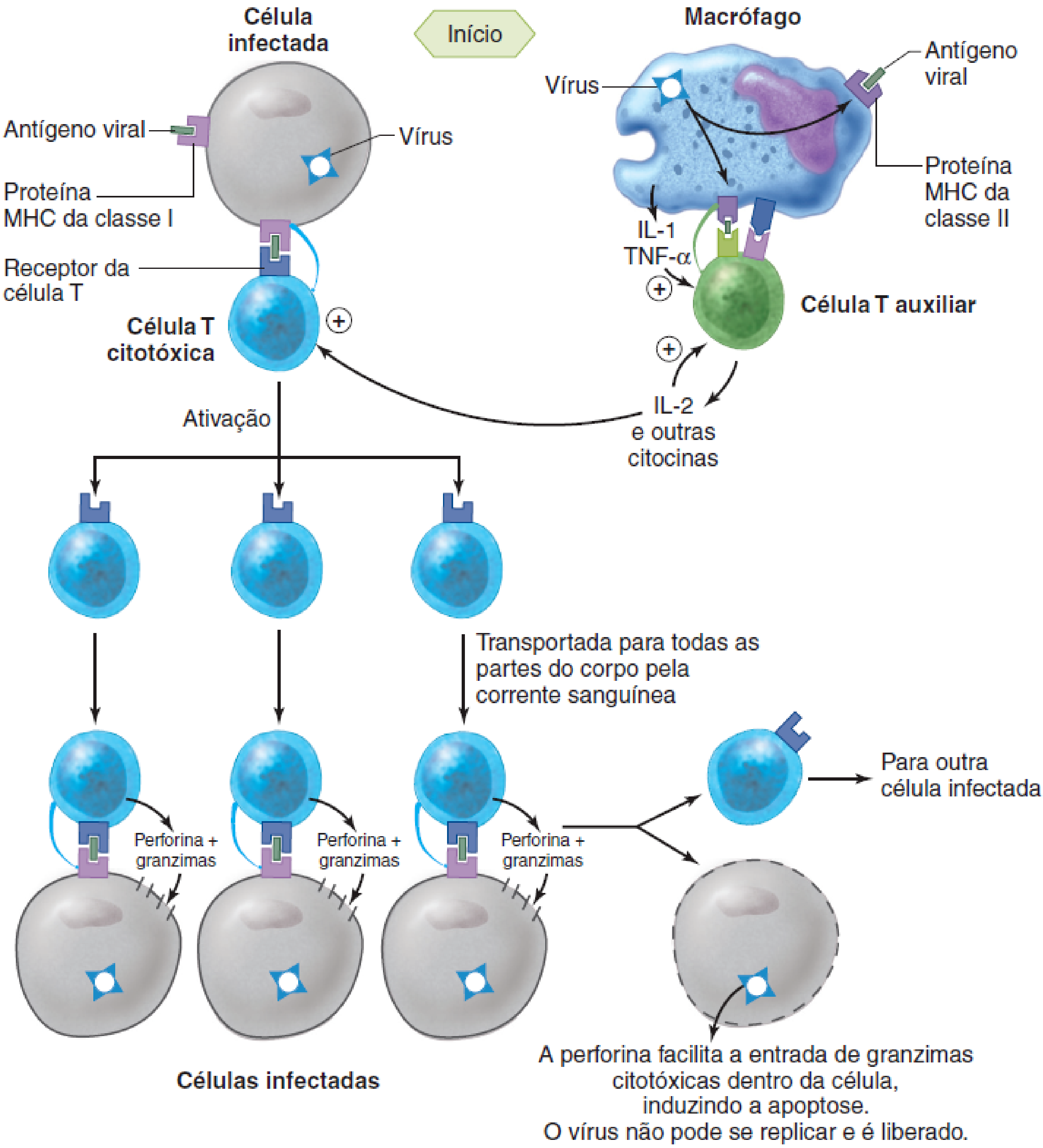


Figura 18.20 Resumo dos eventos que levam à destruição, por células T citotóxicas, das células infectadas por vírus. Os vírus liberados podem ser então fagocitados. O mecanismo preciso de ação da perforina não está bem definido. A sequência seria semelhante se a célula indutora fosse uma célula cancerosa, em lugar de uma célula infectada por vírus.

Qual é a função desempenhada pelas células T auxiliares nesses casos? A Figura 18.20 ilustra o mecanismo mais provável. Os macrófagos fagocitam os vírus extracelulares livres (ou, no caso do câncer, os antígenos liberados da superfície das células cancerosas) e, em seguida, processam e apresentam o antígeno, em associação com proteínas MHC da classe II, às células T auxiliares. Além disso, os macrófagos fornecem um coestímulo e também secretam IL-1 e TNF-α. A célula T auxiliar ativada libera IL-2 e outras citocinas. Em seguida, a IL-2 atua como substância autócrina para estimular a proliferação das células T auxiliares.

A IL-2 também atua como substância parácrina sobre a célula T citotóxica ligada à superfície da célula infectada por vírus ou da célula cancerosa, estimulando a proliferação dessa célula de ataque. Outras citocinas secretadas pela célula T auxiliar ativada desempenham as mesmas funções. Por que a proliferação é importante se uma célula T citotóxica já encontrou o seu alvo e ligou-se a ele? A resposta é que existe raramente apenas uma única célula infectada por vírus ou uma única célula cancerosa. Por meio da expansão do clone de células T citotóxicas capazes de reconhecer o agente específico, as células de ataque em proliferação aumentam a probabilidade de que outras células infectadas por vírus ou células cancerosas sejam encontradas pelo mesmo tipo de célula T citotóxica.

Existem vários mecanismos de destruição das células-alvo pelas células T citotóxicas ativadas, porém um dos mais importantes é o seguinte (ver Figura 18.20). A célula T citotóxica libera, por exocitose, o conteúdo de suas vesículas secretoras no espaço extracelular, entre ela e a célula-alvo à qual está ligada. Essas vesículas contêm uma proteína, a **perforina**, cuja estrutura se assemelha àquela das proteínas do complexo de ataque à membrana do sistema do complemento. Atualmente, ainda não está bem esclarecido exatamente como a perforina atua. Todavia, acredita-se que pelo menos um dos mecanismos pelos quais a perforina atua consista em facilitar o transporte de enzimas citotóxicas, denominadas granzimas, que são liberadas pelas células T citotóxicas, para dentro da célula infectada. Em seguida, essas enzimas ativam enzimas intracelulares que induzem a apoptose, matando a célula. O fato de a perforina ser liberada diretamente no líquido extracelular, entre a célula citotóxica firmemente fixada e o alvo, assegura que as células expectadoras não infectadas do hospedeiro não sejam destruídas, tendo em vista que a perforina não é específica.

Algumas células T citotóxicas produzidas durante a proliferação após um estímulo antigênico inicial não completam a sua ativação total nessa fase, porém permanecem como células de memória. Por conseguinte, existe uma imunidade ativa para as células T citotóxicas, exatamente como para as células B.

Papel das células NK e dos macrófagos ativados. Embora as células T citotóxicas sejam células de ataque muito importantes contra células infectadas por vírus e células cancerosas, elas não são as únicas. As células NK e os macrófagos ativados também destroem essas células pela secreção de substâncias químicas tóxicas.

Na seção sobre citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), assinalamos que as células NK podem ligar-se a células-alvo por meio de anticorpos; isso constitui um método potencial de induzir a sua atuação contra células infectadas por vírus ou células cancerosas. Todavia, na maioria dos casos, as células infectadas por vírus ou as células cancerosas não desencadeiam respostas intensas por anticorpos, e a célula NK precisa ligar-se *diretamente* a seu alvo, sem o auxílio de anticorpos. Conforme assinalado anteriormente, as células NK não possuem especificidade antigênica; na verdade, elas se ligam de modo inespecífico a qualquer célula infectada por vírus ou cancerosa.

Os principais sinais para a proliferação das células NK e a secreção de suas substâncias químicas tóxicas são a IL-2 e a interferona gama, que são secretadas pelas células T auxiliares que foram ativadas especificamente pelos alvos (**Figura 18.21**). (Enquanto praticamente todas as células do corpo são capazes de produzir as interferonas do tipo I, conforme descrito anteriormente, apenas as células T auxiliares ativadas e as células NK são capazes de produzir interferona gama.)

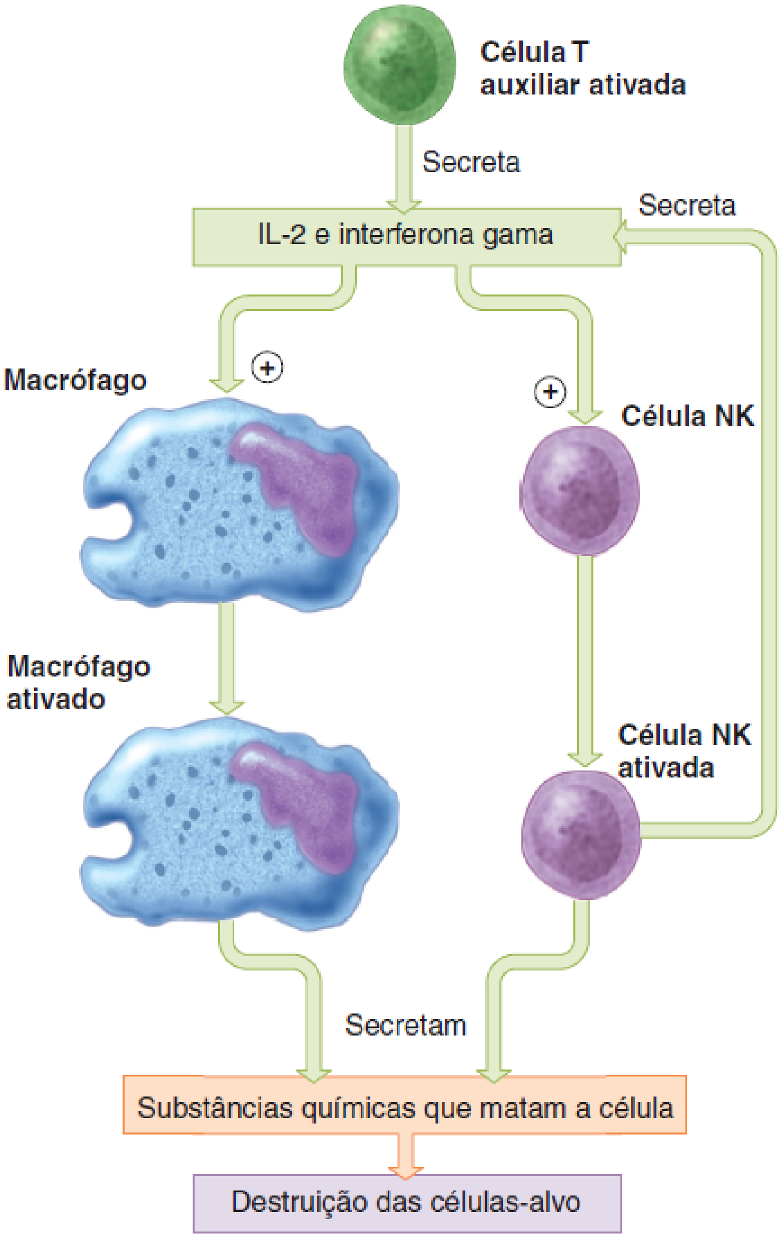


Figura 18.21 Papel da IL-2 e da interferona gama secretadas pelas células T auxiliares ativadas, estimulando a capacidade de destruição das células NK e dos macrófagos.

APLICAÇÃO DO CONCEITO

- Qual é o tipo de retroalimentação exemplificado pela secreção de interferona gama pelas células NK?

A resposta pode ser encontrada no final do capítulo.

Por conseguinte, o ataque realizado pelas células NK é inespecífico; entretanto, é necessária uma resposta imune específica por parte das células T auxiliares para colocar em ação as células NK. Além disso, existe aqui um mecanismo de retroalimentação positiva que atua, visto que as próprias células NK ativadas podem secretar interferona gama (ver Figura 18.21).

A IL-2 e a interferona gama atuam não apenas sobre as células NK, mas também sobre os macrófagos na vizinhança, de modo a aumentar a sua capacidade de matar células cancerosas e células infectadas por vírus ou por outros patógenos. Os macrófagos estimulados pela IL-2 e pela interferona gama são denominados **macrófagos ativados** (ver Figura 18.21). Além da fagocitose, essas células secretam grandes quantidades de numerosas substâncias químicas, que são capazes de matar as células por uma variedade de mecanismos. Enquanto houver um patógeno no local de infecção, os macrófagos ativados continuam apresentando antígenos às células T, que irão manter a resposta imune. Uma vez eliminada a infecção, o reparo tecidual prossegue, e a resposta imune declina à medida que as células T não estão sendo mais ativadas contra o patógeno.

O **Quadro 18.6** fornece um resumo das múltiplas defesas contra os vírus descritas neste capítulo.

18.4 Manifestações sistêmicas da infecção

Existem muitas respostas *sistêmicas* à infecção, isto é, respostas de órgãos e tecidos distantes do local de infecção ou resposta imune. Essas respostas sistêmicas são, coletivamente, conhecidas como **resposta de fase aguda** (Figura 18.22). É natural pensar nessas respostas como parte da doença, porém o fato é que a maioria delas representa, na realidade, as respostas adaptativas do próprio corpo à infecção.

O sinal sistêmico isolado mais comum e notável da infecção é a febre, cujo mecanismo foi descrito no Capítulo 16. As evidências atuais sugerem que a febre moderada pode ser benéfica, visto que a elevação da temperatura corporal intensifica muitas das respostas protetoras descritas neste capítulo.

Ocorrem diminuições nas concentrações plasmáticas de ferro e de zinco em resposta à infecção, devido a alterações na captação e/ou na liberação desses elementos pelo fígado, baço e outros tecidos. A diminuição na concentração plasmática de ferro possui valor adaptativo, visto que as bactérias necessitam de uma alta concentração de ferro para a sua multiplicação. O papel da diminuição da concentração de zinco não é conhecido.

Outra resposta adaptativa da infecção é a secreção pelo fígado de um grupo de proteínas, conhecidas coletivamente como **proteínas de fase aguda.** Essas proteínas exercem muitos efeitos sobre o processo inflamatório, que servem para minimizar a extensão da lesão tecidual local. Além disso, são importantes no reparo dos tecidos e na eliminação dos restos celulares e das toxinas liberadas pelos micróbios. Um exemplo de proteína de fase aguda é a proteína C reativa, que atua como opsonina inespecífica para intensificar a fagocitose.

Outra resposta à infecção, isto é, o aumento na produção e na liberação de neutrófilos e monócitos pela medula óssea, tem valor óbvio. Ocorre também liberação de aminoácidos a partir do músculo; esses aminoácidos fornecem os blocos de construção para a síntese das proteínas necessárias para combater a infecção e para o reparo tecidual. Ocorre também liberação aumentada de ácidos graxos a partir do tecido adiposo, fornecendo uma fonte de energia. A secreção de determinados hormônios – notavelmente o cortisol – está aumentada na resposta de fase aguda, exercendo ações de retroalimentação negativa sobre a função imune.

Quadro 18.6	Resumo das respostas do hospedeiro aos vírus.	
	Principais células envolvidas	**Comentários sobre a ação**
Respostas imunes		
Barreiras anatômicas	Revestimentos da superfície corporal	Proporcionam uma barreira física; substâncias químicas antivirais
Inflamação Interferona (tipo I)	Macrófagos teciduais A maioria dos tipos celulares após a entrada dos vírus	Proporcionam a fagocitose dos vírus extracelulares A interferona tipo I impede de modo inespecífico a replicação viral dentro das células hospedeiras
Respostas adaptativas		
Mediadas por anticorpos	Plasmócitos (derivados das células B) que secretam anticorpos	Os anticorpos neutralizam os vírus e, assim, impedem a sua entrada na célula Os anticorpos ativam o complemento, levando a um aumento da fagocitose dos vírus extracelulares Os anticorpos recrutam as células NK por intermédio da citotoxicidade celular mediada por anticorpos
Auxiliares	Células T auxiliares	Secretam interleucinas; mantêm ativas as células NK, os macrófagos, as células T citotóxicas e as células T auxiliares; ajudam também a converter as células B em plasmócitos
Morte direta da célula	Células citotóxicas, células NK e macrófagos ativados	Destroem a célula hospedeira por meio de substâncias químicas secretadas e, portanto, induzem a liberação do vírus no líquido extracelular, onde ele pode ser fagocitado Atividade estimulada pela IL-2 e pela interferona-gama

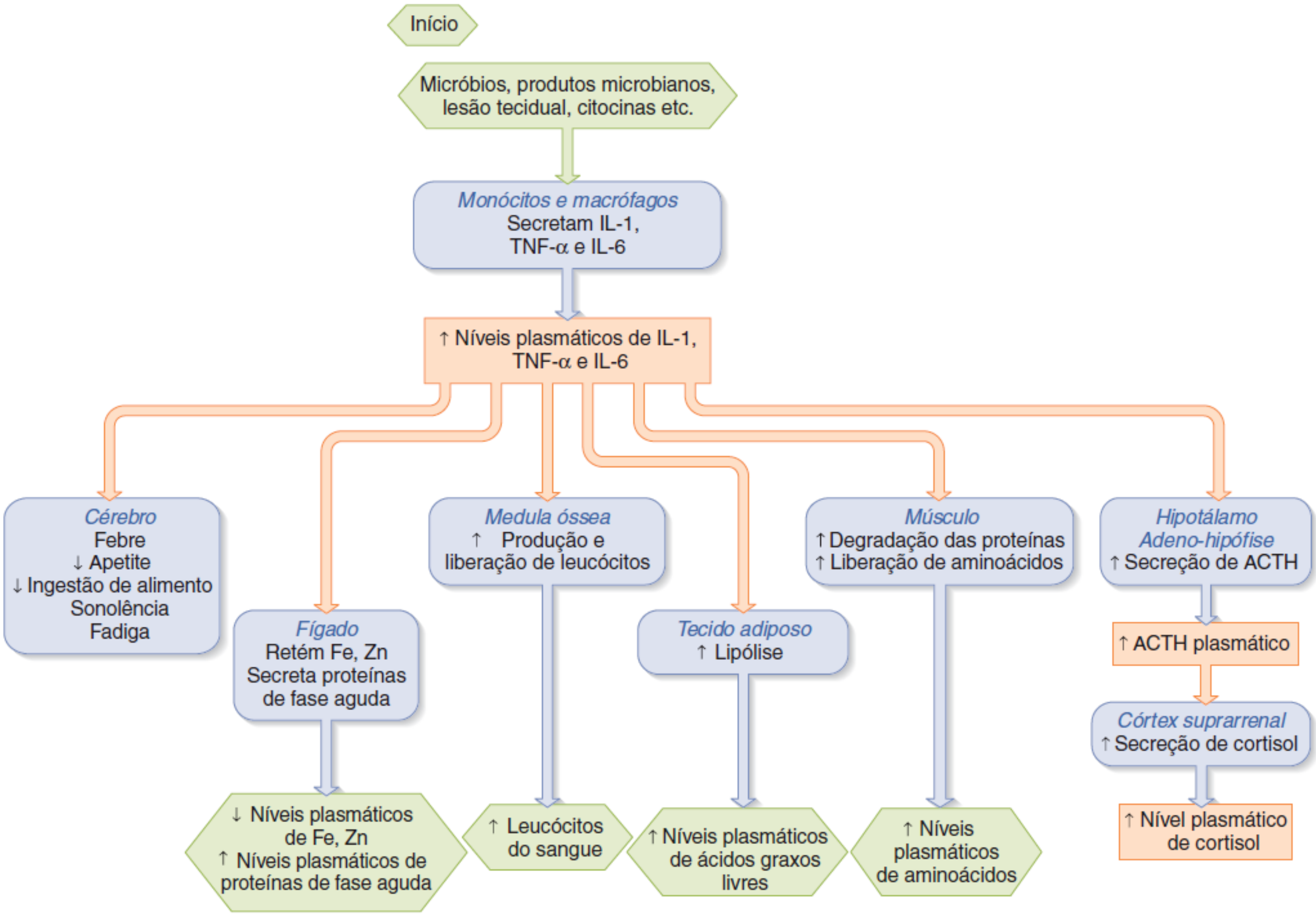


Figura 18.22 Respostas sistêmicas a infecção ou lesão (a resposta de fase aguda). Outras citocinas provavelmente também participam. Esta figura não inclui todos os componentes da resposta de fase aguda; por exemplo, a IL-1 e várias outras citocinas também estimulam a secreção de insulina e de glucagon. O efeito do cortisol sobre a resposta imune é inibitório; o cortisol fornece uma ação de retroalimentação negativa para impedir uma atividade imune excessiva (ver o Capítulo 11 para os mecanismos de controle e as funções básicas do cortisol).

Todas essas respostas sistêmicas à infecção e muitas outras são desencadeadas por uma ou mais das citocinas liberadas pelos macrófagos ativados e por outras células (ver Figura 18.22). Em particular, a IL-1, o TNF-α e outra citocina – a **interleucina 6 (IL-6)** – todos os quais desempenham funções locais nas respostas imunes, também atuam como hormônios para desencadear respostas distantes, como a febre.

A participação dos macrófagos na resposta de fase aguda completa a nossa discussão dessas células, cujas várias funções estão resumidas no **Quadro 18.7**.

18.5 Fatores que alteram a resistência à infecção

Numerosos fatores determinam a capacidade de resistir à infecção; alguns exemplos importantes serão apresentados aqui. A desnutrição proteico-calórica constitui, no mundo inteiro, o único fator de maior contribuição para a diminuição da resistência à infecção. Como existe uma quantidade inadequada de aminoácidos disponíveis para a síntese de proteínas essenciais, a função imune torna-se comprometida. Os déficits de nutrientes específicos, além das proteínas, também podem diminuir a resistência à infecção.

Quadro 18.7	Funções dos macrófagos nas respostas imunes.
Na inflamação inata, os macrófagos fagocitam materiais particulados, incluindo micróbios. Além disso, secretam substâncias químicas antimicrobianas e mensageiros proteicos (citocinas), que atuam como mediadores inflamatórios locais. As citocinas inflamatórias incluem a IL-1 e o TNF-α	
Os macrófagos processam e apresentam o antígeno às células T citotóxicas e células T auxiliares.	
A IL-1 e o TNF-α secretados estimulam as células T auxiliares a secretar IL-2 e a expressar o receptor de IL-2	
Durante as respostas imunes adaptativas, os macrófagos desempenham as mesmas funções de matar e induzir a inflamação, conforme descrito anteriormente, porém são mais eficientes, visto que os anticorpos atuam como opsoninas, e as células são transformadas em macrófagos ativados pela IL-2 e pela interferona-gama, ambas secretadas pelas células T auxiliares	

Uma doença preexistente, seja infecciosa ou não, também pode predispor o corpo à infecção. Por exemplo, os indivíduos portadores de diabetes melito têm mais tendência a desenvolver infecções, que é explicável, pelo menos em parte, pela função deficiente dos leucócitos. Além disso, qualquer lesão de um tecido diminui a sua resistência, talvez ao alterar o ambiente químico ou ao interferir no suprimento sanguíneo.

Tanto o estresse quanto o estado mental de um indivíduo podem intensificar ou reduzir a resistência à infecção (e ao câncer). Existem múltiplos mecanismos que constituem elos nessas interações "mente-corpo". Por exemplo, o tecido linfoide é inervado, e as células que medeiam as defesas imunes possuem receptores para muitos neurotransmissores e hormônios. Por outro lado, como já foi discutido, algumas das citocinas liberadas pelas células imunes exercem efeitos importantes sobre o encéfalo e o sistema endócrino. Além disso, os linfócitos secretam vários dos mesmos hormônios produzidos pelas glândulas endócrinas. Por conseguinte, o sistema imune pode alterar as funções neural e endócrina; por sua vez, as atividades neural e endócrina podem modificar a função imune. Por exemplo, foi constatado que, em camundongos e ratos, a produção de anticorpos pode ser alterada por condicionamento psicológico. Se for comprovado que este também é o caso nos seres humanos, isso poderá, algum dia, substituir parcialmente a necessidade de medicamentos para controlar a atividade imune de indivíduos com doença autoimune.

A influência do exercício físico sobre a resistência do organismo à infecção e ao câncer vem sendo debatida há décadas. As evidências atuais indicam que a intensidade, a duração, a cronicidade e o estresse psicológico do exercício possuem influências importantes, tanto negativas quanto positivas, sobre inúmeras funções imunes (p. ex., o número de células NK circulantes). A maioria dos especialistas na área acredita que, apesar de todas essas complexidades, o exercício moderado e o condicionamento físico possuem efeitos benéficos efetivos sobre o sistema imune e sobre a resistência do hospedeiro.

Outro fator associado a uma diminuição da função imune é a privação do sono. Por exemplo, foi observado que a perda de uma única noite de sono reduz a atividade das células NK no sangue. O mecanismo dessa resposta não está bem elucidado, porém os resultados foram reproduzidos por numerosos pesquisadores.

A resistência a infecção estará comprometida se um dos próprios mecanismos básicos de resistência estiver deficiente, como, por exemplo, em indivíduos portadores de uma deficiência genética que comprometa a sua capacidade de produzir anticorpos. Esses indivíduos sofrem infecções frequentes e, algumas vezes, potencialmente fatais, que podem ser evitadas por meio de reposição regular com injeções de gamaglobulina. Outro defeito genético é a ***imunodeficiência combinada grave* (*IDCG*)**, que, na realidade, compreende um grupo de doenças relacionadas que surgem em consequência da ausência das células B e das células T e, em alguns casos, de células NK. Sem tratamento, os lactentes com esse distúrbio morrem habitualmente no primeiro ano de vida, em consequência de infecções maciças. Algumas vezes, a IDCG pode ser curada com transplante de medula óssea, que fornece tanto as células B quanto as células que irão migrar para o timo e se transformar em células T; todavia, esses transplantes são difíceis e nem sempre são bem-sucedidos. A terapia gênica para restaurar o gene defeituoso utilizando um vetor viral dirigido para as células-tronco hematopoéticas, que surgiu na década de 1990, demonstrou ser bem-sucedida em um pequeno número de pacientes com IDCG. Foram identificados vários genes defeituosos, incluindo um para uma enzima necessária na produção de imunoglobulinas e outro para uma enzima que protege os linfócitos imaturos contra subprodutos tóxicos do metabolismo das purinas.

Uma diminuição artificialmente induzida na produção de leucócitos também constitui uma importante causa de redução da resistência. Isso pode ocorrer, por exemplo, em pacientes tratados com fármacos para inibir a rejeição de transplantes de tecidos ou órgãos (ver seção sobre rejeição de enxertos, adiante).

Quanto ao número de indivíduos acometidos, um exemplo muito importante da falta de um mecanismo básico de resistência é a doença denominada síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)

A ***síndrome de imunodeficiência adquirida* (*AIDS*)** é causada pelo ***vírus da imunodeficiência humana* (*HIV*)**, que incapacita o sistema imune. O HIV pertence à família dos retrovírus, cujo núcleo de ácido nucleico é RNA, em lugar de DNA. Os retrovírus possuem uma enzima denominada transcriptase reversa que, uma vez que o vírus esteja dentro de uma célula hospedeira, transcreve o RNA do vírus em DNA, que é então integrado aos cromossomos da célula hospedeira. A replicação do vírus dentro da célula causa a morte desta.

As células nas quais o HIV entra preferencialmente (mas não de modo exclusivo) são as células T auxiliares. O HIV infecta essas células, visto que a proteína CD4 na membrana plasmática das células T auxiliares atua como receptor para uma das proteínas de superfície do HIV, denominada gp120. Em consequência, a célula T auxiliar liga-se ao vírus, possibilitando, assim, a sua entrada na célula. Um aspecto muito importante é que essa ligação da proteína gp120 do HIV à CD4 não é suficiente para garantir a entrada do HIV na célula T auxiliar. Além disso, outra proteína de superfície na célula T auxiliar, que normalmente atua como receptor de certas quimiocinas, deve atuar como correceptor para a gp120. Foi constatado que os indivíduos que apresentam uma mutação nesse receptor de quimiocinas são altamente resistentes à infecção pelo HIV. Atualmente, muita pesquisa está sendo concentrada no possível uso terapêutico de substâncias químicas capazes de interagir com esse correceptor e bloqueá-lo.

Uma vez no interior da célula T auxiliar, o HIV em replicação pode matar diretamente a célula T auxiliar, mas também causa indiretamente a sua morte por meio do ataque imune habitual do corpo. O ataque é mediado, neste caso, principalmente por células T citotóxicas que atacam as células infectadas por vírus. Além disso, por meio de mecanismos ainda pouco elucidados, o HIV causa a morte, por apoptose, de muitas células T auxiliares *não infectadas*. Sem um número adequado de células T auxiliares, as células B e as células T citotóxicas não podem funcionar normalmente. Em consequência, o paciente com AIDS morre de infecções e cânceres que o sistema imune normalmente seria capaz de controlar prontamente.

A AIDS foi descrita pela primeira vez em 1981 e, desde então, alcançou proporções epidêmicas no mundo inteiro. Hoje em dia, a grande maioria dos indivíduos infectados pelo HIV não apresenta sintomas de AIDS. É importante diferenciar a presença da doença sintomática – a AIDS – da infecção assintomática pelo HIV. Esta última é diagnosticada pela presença de anticorpos anti-HIV ou do RNA do HIV no sangue. Entretanto, acredita-se que a maioria dos indivíduos infectados acabe desenvolvendo AIDS, embora em taxas altamente variáveis.

O percurso desde a infecção pelo HIV até a AIDS leva comumente cerca de 10 anos nos indivíduos não tratados. Tipicamente, durante os primeiros 5 anos, os vírus em rápida replicação matam continuamente grandes números de células T auxiliares nos tecidos linfoides, porém essas células são substituídas por novas células. Por conseguinte, o número de células T auxiliares permanece relativamente normal (cerca de 1.000 células/mm^3 de sangue), e o indivíduo é assintomático. Durante os 5 anos seguintes, esse equilíbrio é perdido; o número de células T auxiliares, quando medido no sangue, diminui para cerca da metade do nível normal, porém muitos indivíduos ainda permanecem assintomáticos. Entretanto, à medida que a contagem de células T auxiliares continua declinando, os sintomas da AIDS aparecem – infecções por bactérias, vírus, fungos e parasitas. Essas infecções são acompanhadas de sintomas sistêmicos de perda de peso, letargia e febre – todos eles causados por concentrações elevadas das citocinas que induzem a resposta de fase aguda. Certos cânceres incomuns (como o ***sarcoma de Kaposi***) também ocorrem com frequência relativamente alta. Nos indivíduos não tratados, a morte ocorre habitualmente dentro de 2 anos após o início dos sintomas da AIDS.

As principais vias de transmissão do HIV são através de (1) transferência de sangue ou de hemoderivados contaminados de uma pessoa para outra, (2) relação sexual não protegida com um(a) parceiro(a) infectado(a), (3) transmissão de uma mãe infectada para o feto através da placenta durante a gravidez e o parto, ou (4) transferência através do leite materno durante a amamentação.

Existem dois componentes para o manejo terapêutico de indivíduos infectados pelo HIV: um dirigido contra o próprio vírus para retardar a progressão da doença e outro para prevenir ou tratar as infecções oportunistas ou os cânceres que levam finalmente à morte. O tratamento atual recomendado para a própria infecção pelo HIV consiste em uma bateria simultânea de pelo menos quatro fármacos. Dois desses fármacos inibem a ação da enzima do HIV (transcriptase reversa) que converte o RNA viral no DNA da célula hospedeira; um terceiro fármaco inibe a enzima do HIV (α-protease) que cliva uma grande proteína em unidades menores necessárias para a montagem do novo HIV; e um quarto fármaco, que bloqueia a fusão do vírus com a célula T. O uso desse esquema complexo e de alto custo (denominado ***HAART***, sigla em inglês para *terapia antirretroviral altamente ativa*) reduz acentuadamente a replicação HIV no corpo e, de modo ideal, deveria ser introduzido em uma fase muito inicial da evolução da infecção pelo HIV, e não apenas depois do aparecimento da AIDS.

A grande esperança para a prevenção da AIDS é o desenvolvimento de uma vacina. Por uma variedade de motivos relacionados com a natureza do vírus (que gera grandes números de subespécies distintas) e com o fato de que ele infecta as células T auxiliares, que são cruciais para as respostas imunes, o desenvolvimento dessa vacina não é uma tarefa fácil.

Antibióticos

Os antibióticos são os fármacos mais importantes empregados para ajudar o corpo a resistir aos micróbios, principalmente às bactérias. Um ***antibiótico*** é qualquer molécula ou substância capaz de matar bactérias. Os antibióticos podem ser produzidos por uma cepa de bactérias para defender o organismo contra outras cepas. Desde meados do século XX, a produção comercial de antibióticos, tais como a ***penicilina***, revolucionou a nossa capacidade de tratar doenças.

Os antibióticos inibem uma ampla variedade de processos, incluindo a síntese da parede celular, a síntese de proteína e a replicação do DNA das bactérias. Felizmente, várias das reações envolvidas na síntese de proteínas pelas bactérias e as próprias proteínas são diferentes o suficiente daquelas encontradas nas células humanas para que certos antibióticos possam inibi-las, sem interferir na síntese proteica do próprio corpo. Por exemplo, o antibiótico ***eritromicina*** bloqueia o movimento dos ribossomos ao longo do RNA mensageiro bacteriano.

Entretanto, os antibióticos não devem ser utilizados de modo indiscriminado. Podem provocar reações alérgicas e exercer efeitos tóxicos sobre as células do corpo. Outra razão para o uso criterioso refere-se ao problema cada vez maior e muito grave de resistência aos antibióticos. A maioria das grandes populações bacterianas contém alguns mutantes que são resistentes ao antibiótico, e esses poucos mutantes podem ser capazes de se multiplicar, produzindo grandes populações resistentes aos efeitos daquele antibiótico específico. Como alternativa, o antibiótico pode induzir a expressão de um gene latente, conferindo resistência. Por fim, a resistência pode ser transferida de um micróbio resistente diretamente para outro micróbio previamente não resistente por meio do DNA transferido entre eles. (Um exemplo de como a resistência a antibióticos pode se disseminar por esses fenômenos é que muitas cepas bacterianas que eram altamente suscetíveis à penicilina produzem, hoje em dia, uma enzima

que cliva a molécula de penicilina.) Outra razão para o uso criterioso dos antibióticos é o fato de que essas substâncias podem, na realidade, contribuir para uma nova infecção ao eliminar certas espécies de bactérias relativamente inócuas, que impedem normalmente o crescimento de bactérias mais perigosas. Um local onde isso pode ocorrer é o intestino grosso, onde a perda de bactérias inócuas pode ser responsável pelo aparecimento de sintomas de cólicas e diarreia que ocorrem em alguns indivíduos tratados com certos tipos de antibióticos.

18.6 Respostas imunes prejudiciais

Até agora, focalizamos os mecanismos das respostas imunes e seus efeitos protetores. A seção seguinte discute como, na realidade, as respostas imunes podem algumas vezes ser prejudiciais ou indesejadas.

Rejeição de enxerto

O principal obstáculo ao transplante bem-sucedido de tecidos e órgãos é que o sistema imune reconhece os transplantes, denominados enxertos, como sendo estranhos, deflagrando um ataque contra eles. Esse processo é denominado ***rejeição de enxerto***. Embora as células T e os macrófagos tenham alguma função, as células T citotóxicas e as células T auxiliares são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto.

Exceto no caso de gêmeos idênticos, as proteínas MHC da classe I nas células de um enxerto diferem daquelas do receptor, assim como as moléculas de classe II presentes nos macrófagos do enxerto (lembre-se de que praticamente todos os órgãos e tecidos possuem macrófagos). Em consequência, as proteínas MHC de ambas as classes são reconhecidas como estranhas pelas células T do receptor, e as células que possuem essas proteínas são destruídas pelas células T citotóxicas do receptor, com a ajuda das células T auxiliares.

Alguns dos instrumentos destinados a reduzir a rejeição de enxertos são a radiação e fármacos que matam ativamente os linfócitos em divisão e que, consequentemente, diminuem a população de células T do receptor. Entretanto, um fármaco muito efetivo é a ***ciclosporina***, que não mata os linfócitos, mas bloqueia a produção de IL-2 e de outras citocinas pelas células T auxiliares. Isso elimina um sinal crítico para a proliferação das próprias células T auxiliares e células T citotóxicas. Os corticosteroides suprarrenais sintéticos também são utilizados para reduzir a rejeição.

Os problemas que surgem com o uso de fármaco como a ciclosporina e os potentes corticosteroides suprarrenais sintéticos incluem: (1) a imunossupressão produzida por esses fármacos é inespecífica, de modo que os pacientes em uso desses fármacos correm risco aumentado de infecções e câncer; (2) exercem outros efeitos colaterais tóxicos; e (3) devem ser utilizados continuamente para inibir a rejeição. Um novo tipo importante de tratamento, que pode ser capaz de evitar esses problemas, está em fase de estudo. Lembre-se de que a tolerância imune para as proteínas próprias é obtida por deleção e/ou inativação clonal, e que o mecanismo para isso consiste na ausência de um coestímulo não antigênico por ocasião em que o antígeno é encontrado pela primeira vez. A esperança é que, por ocasião da cirurgia para transplante, o tratamento com fármaco capazes de bloquear as proteínas complementares que constituem o coestímulo possa induzir um estado permanente de tolerância imune para o enxerto.

Reações transfusionais

A ***reação transfusional***, a doença causada quando os eritrócitos são destruídos durante uma transfusão sanguínea, fornece um exemplo especial de rejeição de tecido, que ilustra o fato de que os anticorpos, mais do que as células T citotóxicas, algumas vezes podem constituir o principal fator na rejeição. Os eritrócitos não possuem proteínas MHC, porém apresentam proteínas e carboidratos na membrana plasmática (estes últimos ligados à membrana por lipídios), que podem atuar como antígenos quando expostos ao sangue de outra pessoa. Existem mais de 400 antígenos eritrocitários, porém o sistema AB0 de carboidratos é o mais importante nas reações transfusionais.

Alguns indivíduos possuem o gene que leva à síntese do antígeno A, alguns têm o gene para o antígeno B, e alguns apresentam ambos os genes, enquanto outros não têm nenhum deles. (Os genes não podem codificar os carboidratos que atuam como antígenos; em vez disso, codificam as enzimas específicas que catalisam a formação dos carboidratos.) Os eritrócitos dos indivíduos que não apresentam nenhum dos genes são designados como eritrócitos do tipo 0. Em consequência, os possíveis tipos sanguíneos são A, B, AB e 0 (**Quadro 18.8**).

Os indivíduos do tipo A sempre possuem anticorpos anti-B no plasma. De modo semelhante, os indivíduos do tipo B apresentam anticorpos anti-A no plasma. Os indivíduos do tipo AB não têm nenhum anticorpo anti-A e anti-B, enquanto os indivíduos do tipo 0 apresentam ambos os anticorpos. Esses anticorpos antieritrocitários são denominados **anticorpos naturais.** Não se sabe ao certo como eles surgem naturalmente – isto é, sem exposição a eritrócitos portadores do antígeno apropriado.

Com essa informação como base, podemos agora prever o que irá ocorrer se o indivíduo do tipo A receber sangue do tipo B. Existem duas incompatibilidades: (1) os anticorpos anti-B do receptor causam o ataque das células transfundidas; e (2) os anticorpos anti-A no plasma transfundido induzem o ataque das células do receptor. Esta segunda incompatibilidade geralmente tem pouca consequência, entretanto, visto que os anticorpos transfundidos tornam-se tão diluídos no plasma do receptor que eles não são efetivos para induzir uma resposta. É a destruição das células transfundidas pelos anticorpos do receptor que produz o problema.

Análises semelhantes mostram que as seguintes situações resultariam em ataque dos eritrócitos transfundidos: um indivíduo do tipo B que recebe sangue A ou AB; um indivíduo do tipo A que recebe sangue B ou AB; um indivíduo do tipo 0 que recebe sangue A, B ou AB. Por conseguinte, os indivíduos do tipo 0 são algumas vezes denominados doadores universais, enquanto os indivíduos do tipo AB são receptores universais. Todavia, esses termos são incorretos, visto que, além dos antígenos do sistema AB0, existem muitos outros antígenos eritrocitários e anticorpos plasmáticos. Por conseguinte, exceto em uma emergência extrema, o sangue do doador e o do receptor precisam ser testados diretamente quanto à incompatibilidade pelo procedimento denominado ***prova cruzada***. O soro do receptor é misturado em uma lâmina de vidro com os eritrócitos do doador prospectivo (prova cruzada "principal"), e a mistura é observada à procura de ocorrência de ruptura (hemólise) ou agregação (aglutinação) das hemácias, ambas as quais indicam incompatibilidade. Além disso, os eritrócitos do receptor podem ser misturados com o soro do doador prospectivo (prova cruzada "menor"), à procura de incompatibilidades.

Outro grupo de antígenos da membrana eritrocitária de importância médica é o sistema Rh de proteínas. Existem mais de 40 desses antígenos, porém aquele que tem mais tendência a causar problema é o denominado Rh_o, conhecido comumente como **fator Rh**, por ter sido estudado pela primeira vez em macacos *rhesus.* Os eritrócitos humanos possuem o antígeno (Rh-positivos) ou não (Rh-negativos). Cerca de 85% da população norte-americana são Rh-positivos.

Quadro 18.8 Grupos sanguíneos AB0 humanos.

			Possibilidades genéticas		
Grupo sanguíneo	**Porcentagem***	**Antígeno no eritrócito**	**Homozigoto**	**Heterozigoto**	**Anticorpo no sangue**
A	42	A	AA	A0	Anti-B
B	10	B	BB	B0	Anti-A
AB	3	A e B	–	AB	Nem anti-A nem anti-B
0	45	Nem A nem B	00	–	Tanto anti-A quanto anti-B

*Nos EUA.

Os anticorpos no sistema Rh, diferentemente dos anticorpos naturais do sistema AB0, seguem o padrão clássico de imunidade, visto que nenhuma pessoa tem anticorpos anti-Rh, a não ser que seja exposta a células Rh-positivas de outra pessoa. Isso pode ocorrer se um indivíduo Rh-negativo for submetido a múltiplas transfusões com sangue Rh-positivo, porém a sua principal ocorrência envolve a relação materno-fetal. Durante a gravidez, alguns dos eritrócitos fetais podem atravessar a barreira placentária e entrar na circulação materna. Se a mãe for Rh-negativa, e o feto for Rh-positivo, isso pode induzir a mãe a sintetizar anticorpos anti-Rh. Isso ocorre principalmente durante a separação da placenta por ocasião do parto. Em consequência, a primeira gravidez Rh-positiva raramente oferece qualquer perigo ao feto, visto que o parto ocorre antes da produção dos anticorpos pela mãe. Todavia, em futuras gestações, esses anticorpos já estarão presentes na mãe e poderão atravessar a placenta para atacar e hemolisar os eritrócitos de um feto Rh-positivo. Essa condição, que pode causar anemia grave o suficiente para levar à morte do feto *in utero* ou do recém-nascido, é denominada ***doença hemolítica do recém-nascido***. O risco aumenta a cada gravidez Rh-positiva, quando a mãe torna-se cada vez mais sensibilizada.

Felizmente, essa doença pode ser evitada pela administração, à mãe Rh-negativa, de gamaglobulina humana contra eritrócitos Rh-positivos dentro de 72 h após o parto de um lactente Rh-positivo. Esses anticorpos ligam-se aos locais antigênicos de quaisquer dos eritrócitos Rh-positivos que podem ter entrado no sangue materno durante o parto e os impedem de induzir a síntese de anticorpos pela mãe. Os anticorpos administrados acabam sendo metabolizados.

Você pode se perguntar se as incompatibilidades AB0 também constituem uma causa de doença hemolítica do recém-nascido. Por exemplo, uma mulher com sangue de tipo 0 possui anticorpos dirigidos contra ambos os antígenos A e B. Se o feto for do tipo A ou B, isso teoricamente deve causar um problema. Felizmente, isso habitualmente não ocorre, em parte pelo fato de que os antígenos A e B não são fortemente expressos nos eritrócitos fetais e, em parte, pelo fato de que os anticorpos, diferentemente dos anticorpos anti-Rh, são do tipo IgM, que não atravessam a placenta com facilidade.

Alergia (hipersensibilidade)

A ***alergia*** (***hipersensibilidade***) refere-se a doenças em que as respostas imunes a antígenos ambientais provocam inflamação e lesão do próprio corpo. Os antígenos que causam alergia são denominados ***alergênios***; os exemplos comuns incluem os do pólen da ambrósia-americana e os da hera venenosa. Os próprios alergênios são, em sua maioria, relativa ou completamente inócuos – as respostas imunes a eles causam a lesão. Por conseguinte, em essência, a alergia é uma imunidade que deu errado, visto que a resposta é inapropriada para o estímulo.

Umas poucas palavras sobre a terminologia é conveniente aqui. Existem quatro tipos principais de hipersensibilidade, classificados pelas diferentes vias efetoras imunológicas envolvidas na resposta inflamatória. Algumas vezes, o termo *alergia* é

usado popularmente para referir-se a apenas um desses tipos, aquele mediada por anticorpos IgE. Entretanto, seguiremos a prática comum, que consiste em empregar o termo *alergia* em seu sentido mais amplo, como sinônimo de *hipersensibilidade.*

Para desenvolver uma determinada alergia, um indivíduo geneticamente predisposto precisa ser inicialmente exposto ao alergênio. Essa exposição inicial provoca "sensibilização". As exposições subsequentes desencadeiam as respostas imunes prejudiciais, que reconhecemos como a doença. A diversidade das respostas alérgicas reflete as diferentes vias efetoras imunológicas desencadeadas. A classificação das doenças alérgicas baseia-se nesses mecanismos (**Quadro 18.9**).

Em um tipo de alergia, a resposta inflamatória independe dos anticorpos. Essa alergia deve-se à secreção pronunciada de citocinas pelas células T auxiliares ativadas pelo antígeno na área. Essas próprias citocinas atuam como mediadores inflamatórios e também ativam os macrófagos a secretar seus poderosos mediadores. Como são necessários vários dias para o seu desenvolvimento, esse tipo de alergia é conhecido como ***hipersensibilidade tardia***. O teste cutâneo da tuberculina é um exemplo.

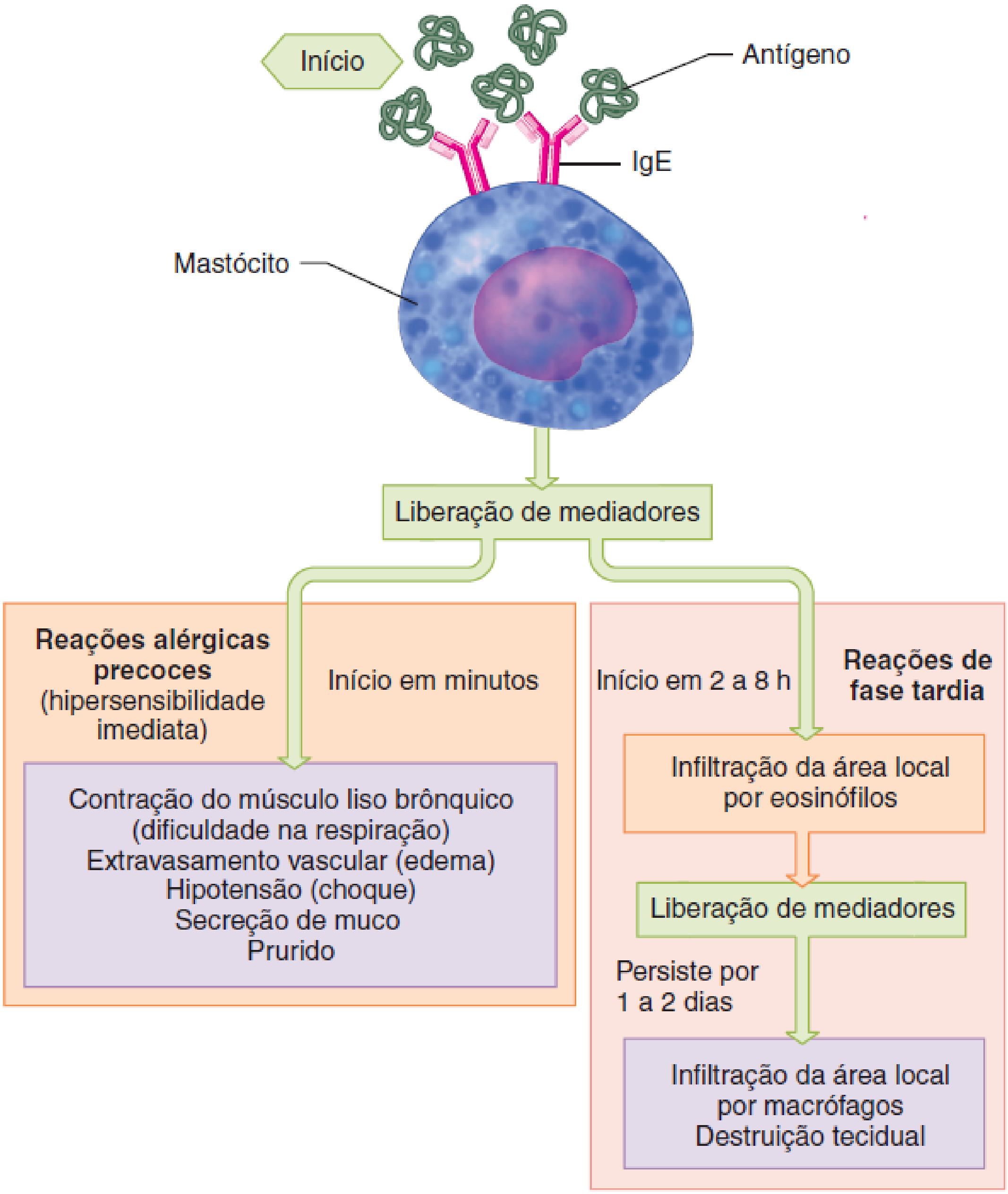
Diferentemente da hipersensibilidade tardia, existem vários tipos de respostas alérgicas mediada por anticorpos. Um tipo importante é denominado ***hipersensibilidade a imunocomplexos***. Ela ocorre quando numerosos anticorpos (dos tipos IgG ou IgM) combinam-se com antígenos livres, de modo que grandes números de complexos antígeno-anticorpo precipitam na superfície das células endoteliais ou são aprisionados nas paredes dos capilares, particularmente dos corpúsculos renais. Esses imunocomplexos ativam o complemento, que então desencadeia uma resposta inflamatória que provoca lesão dos tecidos que circundam imediatamente os complexos.

Ocorre um terceiro tipo de hipersensibilidade ou ***hipersensibilidade citotóxica*** quando os anticorpos ligam-se a antígenos associados à superfície celular, levando a lesão tecidual ou alteração da função dos receptores. Um exemplo desse tipo de hipersensibilidade, já discutido, é a doença hemolítica do recém-nascido.

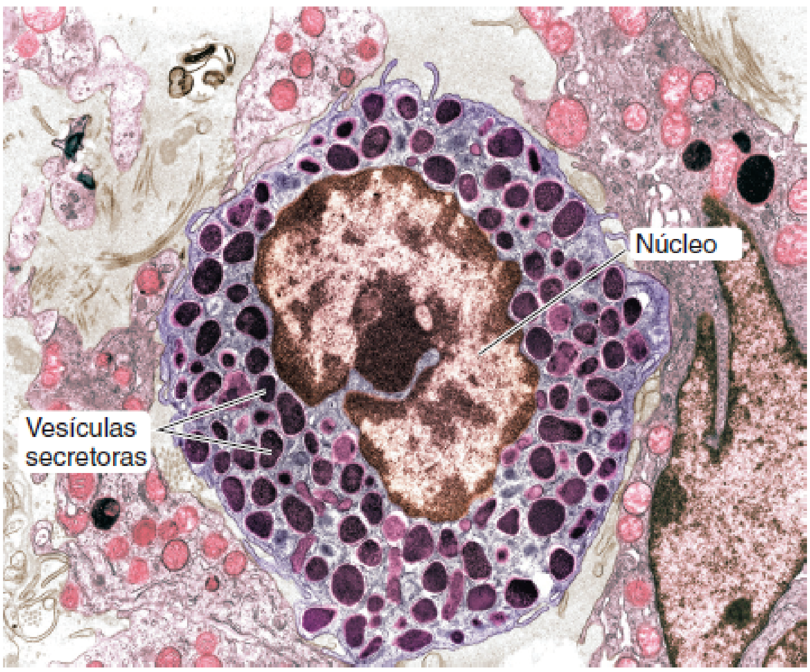
Hipersensibilidade imediata. O tipo mais comum de resposta alérgica mediada por anticorpos é denominado ***hipersensibilidade imediata***, visto que a resposta é de início habitualmente muito rápido. É também denominada ***hipersensibilidade mediada por IgE***, visto que envolve os anticorpos IgE. Na hipersensibilidade imediata, a exposição inicial ao antígeno leva a alguma síntese de anticorpos e, mais importante ainda, à produção de células B de memória, que medeiam a imunidade ativa. Com uma reexposição, o antígeno desencadeia uma resposta mais poderosa dos anticorpos. Até esse momento, nenhuma dessas reações é incomum; a diferença é que os antígenos específicos que desencadeiam reações de hipersensibilidade imediata estimulam, nos indivíduos geneticamente suscetíveis, a produção de anticorpos do tipo IgE. A produção de IgE exige a participação de um subgrupo específico de células T auxiliares, que são ativadas pelos alergênios apresentados pelas células B. Em seguida, essas células T auxiliares ativadas liberam citocinas, que estimulam preferencialmente a diferenciação das células B em plasmócitos produtores de IgE.

Quadro 18.9	Principais tipos de hipersensibilidade.	
I.	Hipersensibilidade tardia	
	A.	Mediada por células T auxiliares e por macrófagos
	B.	Independente de anticorpos
II.	Hipersensibilidade a imunocomplexos	
	A.	Mediada por complexos antígeno-anticorpo depositados no tecido
III.	Hipersensibilidade citotóxica	
	A.	Mediada por anticorpos que levam a lesão ou destruição das células, como na doença hemolítica do recém-nascido
IV.	Hipersensibilidade imediata	
	A.	Mediada por anticorpos IgE, mastócitos e eosinófilos

Com a sua liberação dos plasmócitos, os anticorpos IgE circulam por todo o corpo e fixam-se, por meio de locais de ligação em suas porções Fc, aos mastócitos presentes no tecido conjuntivo (**Figura 18.23**). Quando o mesmo tipo de antígeno entra subsequentemente no corpo e combina-se com a IgE ligada ao mastócito, isso induz o mastócito a secretar muitos mediadores inflamatórios, incluindo histamina, vários eicosanoides e quimiocinas. Em seguida, todos esses mediadores iniciam uma resposta inflamatória local. (Toda a sequência de eventos que acabamos de descrever para os mastócitos também pode ocorrer com os basófilos na circulação.)


Início
Antígeno
IgE
Mastócito
Liberação de mediadores
Reações alérgicas precoces (hipersensibilidade imediata)
Início em minutos
Contração do músculo liso brônquico (dificuldade na respiração)
Extravasamento vascular (edema)
Hipotensão (choque)
Secreção de muco
Prurido
Início em 2 a 8 h
Reações de fase tardia
Infiltração da área local por eosinófilos
Liberação de mediadores
Persiste por 1 a 2 dias
Infiltração da área local por macrófagos
Destruição tecidual

A


Núcleo
Vesículas secretoras

B

Figura 18.23 Resposta alérgica de hipersensibilidade imediata. **A.** Sequência de eventos. **B.** Micrografia eletrônica colorida de um mastócito, mostrando numerosas vesículas secretoras.

Em consequência, os sintomas da alergia mediada por IgE refletem os vários efeitos desses mediadores inflamatórios e o local do corpo onde ocorre a combinação antígeno-IgE-mastócito. Por exemplo, quando um indivíduo previamente sensibilizado inala pólen de ambrósia-americana, o antígeno combina-se com a IgE nos mastócitos das vias respiratórias. Os mediadores liberados provocam aumento da secreção de muco e do fluxo sanguíneo, edema do revestimento epitelial e contração do músculo liso que circunda as vias respiratórias. Em consequência, surgem os sintomas que caracterizam a febre do feno – congestão, coriza, espirros e dificuldade de respirar. Algumas vezes, ocorrem hipersensibilidades imediatas à penicilina e a venenos de insetos, que estão habitualmente correlacionadas com a produção de IgE.

Em geral, os sintomas alérgicos são localizados na região de entrada do antígeno. Entretanto, se quantidades muito grandes de substâncias químicas liberadas pelos mastócitos (ou pelos basófilos do sangue) entrarem na circulação, podem aparecer sintomas sistêmicos, causando hipotensão grave e constrição bronquiolar. Essa sequência de eventos, denominada ***anafilaxia***, pode causar morte, devido à insuficiência circulatória e respiratória; pode ser desencadeada em alguns indivíduos sensibilizados pelo antígeno presente em uma única picada de abelha.

Os componentes muito rápidos da hipersensibilidade imediata frequentemente progridem para uma ***reação de fase tardia***, com duração de muitas horas ou dias, durante os quais grandes números de leucócitos, particularmente eosinófilos, migram para a área inflamada. Os quimioatraentes envolvidos consistem em citocinas liberadas pelos mastócitos e pelas células T auxiliares ativadas pelo alergênio. Uma vez na área, os eosinófilos secretam mediadores que prolongam a inflamação e que sensibilizam os tecidos, de modo que é necessária menor quantidade de alergênio na próxima exposição para desencadear uma resposta.

Tendo em vista a impropriedade da maioria das respostas de hipersensibilidade imediata, como um sistema desse tipo evoluiu? A função fisiológica normal das vias IgE-mastócito-eosinófilo consiste em repelir a invasão de parasitas multicelulares que não podem ser fagocitados. Os mediadores liberados pelos mastócitos estimulam a resposta inflamatória contra os parasitas, e os eosinófilos atuam como células *killer* principais contra eles por meio da secreção de várias toxinas. Ainda não foi esclarecido como esse sistema também passou a ser induzível por substâncias inócuas.

Doença autoimune

Enquanto a alergia é causada por uma resposta inapropriada a um antígeno ambiental, a ***doença autoimune*** é produzida por um ataque imune inapropriado, desencadeado pelas próprias proteínas do corpo, que atuam como antígenos. O ataque imune, que é mediado por autoanticorpos e por células T autorreativas, é dirigido especificamente contra as próprias células do corpo que contêm essas proteínas.

Anteriormente, explicamos como o organismo normalmente se encontra em um estado de tolerância imune em relação às suas próprias células. Infelizmente, existem situações nas quais essa tolerância é rompida, e o corpo passa, de fato, a deflagrar ataques mediados por anticorpos ou por células *killer* contra suas próprias células e tecidos. Um número crescente de doenças humanas está sendo reconhecido como tendo uma origem autoimune, e algumas delas foram descritas em outras partes deste livro. Os exemplos incluem a **esclerose múltipla**, em que a mielina é atacada (ver Capítulo 6); a ***miastenia gravis***, em que os receptores nicotínicos de acetilcolina nas células musculares esqueléticas constituem o alvo (ver Capítulo 9); a ***artrite reumatoide***, em que os tecidos conjuntivos nas articulações são lesionados; e o ***diabetes melito tipo 1***, que as células do pâncreas produtoras de insulina são destruídas (ver Capítulo 16). Algumas causas possíveis de falha do corpo em reconhecer suas próprias células estão resumidas no **Quadro 18.10**. Entre os possíveis tratamentos atualmente usados para doenças autoimunes destacam-se fármacos que interferem nas ações dos mediadores inflamatórios. Por exemplo, um fármaco amplamente utilizado liga-se ao TNF-α e impede a sua interação com o seu receptor.

Respostas inflamatórias excessivas

Lembre-se de que o complemento, outros mediadores da inflamação e as substâncias químicas tóxicas secretadas pelos neutrófilos e pelos macrófagos não são específicos em relação a seus alvos. Em consequência, durante uma resposta inflamatória dirigida contra patógenos, pode haver produção ou liberação de quantidades tão grandes dessas substâncias que os tecidos normais adjacentes podem sofrer lesão. Essas substâncias também podem causar respostas sistêmicas potencialmente letais. Por exemplo, os macrófagos liberam quantidades muito grandes de IL-1 e de TNF-α, ambos os quais são poderosos mediadores inflamatórios (além de outros efeitos) em resposta a uma infecção por determinados tipos de bactérias. Essas citocinas podem causar vasodilatação profunda em todo o corpo, precipitando um tipo de hipotensão, denominado ***choque séptico***. Com frequência, esse processo é acompanhado de febre perigosamente alta. Em outras palavras, as citocinas liberadas em resposta a bactérias, e não as próprias bactérias, causam choque séptico.

Outro exemplo importante de lesão provocada por inflamação excessiva em resposta a patógenos é a demência que ocorre na AIDS. O HIV por si só não ataca os neurônios, porém infecta a micróglia. Essa invasão induz a micróglia, que atua como células semelhantes a macrófagos, a produzir concentrações muito altas de citocinas inflamatórias e outras moléculas que são tóxicas

para os neurônios. (A micróglia também está implicada em distúrbios cerebrais não infecciosos, como a ***doença de Alzheimer***, que se caracterizam por inflamação.)

Quadro 18.10	Algumas causas possíveis de ataque autoimune.
Pode haver uma falha da deleção clonal no timo ou da inativação clonal na periferia. Isso é particularmente o caso dos "antígenos sequestrados", como determinadas proteínas que não estão disponíveis para o sistema imune durante períodos críticos do início da vida	
As proteínas corporais normais podem ser alteradas pela sua combinação com fármacos ou substâncias químicas do ambiente. Isso leva a um ataque das células que agora apresentam a proteína "estranha"	
Nos ataques imunes contra as células do corpo infectadas por vírus, pode ocorrer destruição de um número tão grande de células a ponto de levar ao desenvolvimento de doença	
Mutações genéticas nas células do corpo podem produzir novas proteínas, que atuam como antígenos	
O corpo pode encontrar patógenos cujos antígenos são tão semelhantes, na sua estrutura, a determinadas proteínas próprias do corpo que os anticorpos ou células T citotóxicas produzidas contra esses antígenos microbianos também atacam as células que apresentam as proteínas próprias do corpo	
Normalmente, proteínas nunca encontradas pelos linfócitos podem ficar expostas em consequência de alguma outra doença	

Pode ocorrer também inflamação crônica excessiva na ausência de infecção por patógenos. Por conseguinte, várias doenças importantes, incluindo ***asma***, artrite reumatoide e ***doença intestinal inflamatória***, são classificadas como ***doenças inflamatórias crônicas***. As causas dessas doenças e a interação dos fatores genéticos e ambientais ainda não estão bem elucidadas (ver os Capítulos 13 e 15 para mais detalhes sobre a natureza da asma e da doença intestinal inflamatória, respectivamente). Algumas doenças, como a artrite reumatoide, são principalmente de natureza autoimune, porém todas parecem estar associadas a aumentos na produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios por retroalimentação positiva.

Outro exemplo ainda de inflamação excessiva em um estado não infeccioso é o desenvolvimento de placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos (ver Figura 12.69). É provável que, em resposta à disfunção das células endoteliais, a parede dos vasos libere citocinas inflamatórias (p. ex., IL-1), que promovem todos os estágios da aterosclerose – coagulação excessiva, quimiotaxia de vários leucócitos (bem como de células musculares lisas), e assim por diante. A disfunção das células endoteliais é causada por lesão inicialmente sutil das paredes vasculares por lipoproteínas e outros fatores, incluindo elevação da pressão arterial e homocisteína (ver Capítulo 12).

Em resumo, os vários mediadores da inflamação e da imunidade constituem uma faca de dois gumes. Nas quantidades habituais, são essenciais para a resistência normal do organismo; entretanto, quando presentes em quantidades excessivas, podem causar doença.

Isso completa a seção sobre imunologia. O **Quadro 18.11** fornece um resumo dos mecanismos imunes na forma de um miniglossário das células e dos mediadores químicos envolvidos nas respostas imunes. Todo o material apresentado nesse quadro foi abordado neste capítulo.

Quadro 18.11	Miniglossário de mediadores químicos e células envolvidos nas funções imunes.
Mediadores químicos	
Anticorpos Imunoglobulinas secretadas pelos plasmócitos; combinam-se com o tipo de antígeno que estimulou a sua produção e dirigem um ataque contra o antígeno ou uma célula que o transporta.	
Anticorpos naturais Anticorpos contra os antígenos eritrocitários (do tipo A ou B).	
C1 A primeira proteína na via clássica do complemento.	
Cininas Polipeptídios que são separados dos cininogênios em áreas inflamadas e que facilitam as alterações vasculares associadas à inflamação; além disso, ativam os receptores neuronais da dor.	
Citocinas Termo geral para descrever os mensageiros proteicos que regulam as respostas imunes; são secretadas por macrófagos, monócitos, linfócitos, neutrófilos e vários tipos de células não imunes; atuam tanto localmente quanto como hormônios.	
Complemento Um grupo de proteínas plasmáticas que, após a sua ativação, mata diretamente os patógenos ou facilita as várias etapas do processo inflamatório, incluindo a fagocitose; a via clássica do complemento é desencadeada por complexos antígeno-anticorpo, enquanto a via alternativa pode operar independentemente dos anticorpos.	
Complexo de ataque à membrana (CAM) Grupo de proteínas do complemento que formam canais na superfície de um micróbio, causando o seu extravasamento e matando-o.	

Eicosanoides Termo geral para referir-se a produtos do metabolismo do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos); atuam como importantes mediadores inflamatórios.

Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) Citocina secretada por macrófagos (e por outras células, que exerce muitas das mesmas funções da IL-1.

Histamina Mediador inflamatório secretado principalmente pelos mastócitos; atua sobre a microcirculação, causando vasodilatação e aumento da permeabilidade às proteínas.

IgA A classe de anticorpos secretados por células que revestem os tratos GI, respiratório e geniturinário.

IgD Uma classe de anticorpos cuja função não é conhecida.

IgE A classe de anticorpos que medeiam a hipersensibilidade imediata e a resistência aos parasitas.

IgG A classe mais abundante de anticorpos plasmáticos.

IgM Uma classe de anticorpos que são os primeiros a serem produzidos em todas as respostas imunes. Juntamente com a IgG, a IgM é responsável pela maior parte da imunidade humoral específica contra bactérias e vírus.

Imunoglobulina (Ig) Proteínas que funcionam como receptores de células B e anticorpos; as cinco classes principais são IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Interferona (tipo I) Grupo de citocinas que inibem de modo inespecífico a replicação viral.

Interferona (tipo II) Também denominada interferona-gama, estimula a capacidade de destruição das células NK e dos macrófagos.

Interleucina 1 (IL-1) Citocina secretada por macrófagos (e por outras células), que ativa as células T auxiliares, exerce muitos efeitos inflamatórios e medeia muitas das respostas sistêmicas de fase aguda, incluindo febre.

Interleucina 2 (IL-2) Citocina secretada pelas células T auxiliares ativadas, que causa a proliferação das células T auxiliares, células T citotóxicas e células NK, bem como a ativação dos macrófagos.

Interleucina 6 (IL-6) Citocina secretada por macrófagos (e por outras células), que exerce múltiplos efeitos sobre as células do sistema imune, inflamação, febre e resposta de fase aguda.

Opsonina Termo geral para referir-se a qualquer mediador químico capaz de promover a fagocitose.

Perforina Proteína secretada pelas células T citotóxicas e pelas células NK, que forma canais na membrana plasmática da célula-alvo, causando o seu extravasamento e matando-a; sua estrutura e função assemelham-se às do CAM no sistema do complemento.

Proteína C reativa Uma das várias proteínas que atuam como opsoninas inespecíficas; a produção pelo fígado é aumentada durante a resposta de fase aguda.

Proteínas de fase aguda Grupo de proteínas secretadas pelo fígado durante a resposta sistêmica à lesão ou à infecção; os estímulos para a sua secreção incluem a IL-1, a IL-6 a outras citocinas.

Quimioatraentes Termo geral usado para referir-se a qualquer mediador químico capaz de estimular a quimiotaxia dos neutrófilos ou de outros leucócitos.

Quimiocinas Qualquer citocina capaz de funcionar como quimioatraente.

Quimiotaxina Sinônimo de quimioatraente.

Células

Célula apresentadora de antígeno (CAP) Célula que apresenta, às células T, o antígeno complexado com proteínas MHC em sua superfície.

Células B Linfócitos que, após a sua ativação, proliferam e diferenciam-se em plasmócitos secretores de anticorpos; fornecem a principal defesa contra bactérias, vírus no líquido extracelular e toxinas; e podem atuar como células apresentadoras de antígeno às células T auxiliares.

Células de memória Células B e células T citotóxicas que se diferenciam durante uma resposta imune inicial e respondem rapidamente durante uma exposição subsequente ao mesmo antígeno.

Células dendríticas Células que realizam a fagocitose e que atuam como células apresentadoras de antígeno.

Células *natural killer* (NK) Classe de linfócitos que se ligam a células que exibem antígenos estranhos sem reconhecimento específico, matando-as diretamente; os principais alvos consistem em células infectadas por vírus e células cancerosas; participam na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA).

Células T Linfócitos derivados de precursores que se diferenciaram no timo; ver *Células T citotóxicas* e *Células T auxiliares*.

Células T auxiliares A classe de células T que, por meio de citocinas secretadas, desempenham uma função estimuladora na ativação das células B e das células T citotóxicas; além disso, podem ativar as células NK e os macrófagos; e ligam-se ao antígeno associado a proteínas MHC da classe **II**.

Células T citotóxicas A classe de linfócitos T que, após ativação por um antígeno específico, atacam diretamente as células que exibem esse tipo de antígeno; são as principais células destruidoras de células infectadas por vírus e células cancerosas; e ligam-se ao antígeno associado a proteínas MHC da classe **I**.

Eosinófilos Leucócitos envolvidos na destruição de parasitas e nas respostas de hipersensibilidade imediata.

Linfócitos O tipo de leucócito responsável pelas respostas imunes adaptativas; classificados principalmente em células B, células T e células NK.

Macrófagos Tipo celular que (1) atua como fagócito, (2) processa e apresenta o antígeno às células T auxiliares, e (3) secreta citocinas envolvidas na inflamação, ativação dos linfócitos e resposta sistêmica de fase aguda à infecção ou à lesão.

Macrófagos ativados Macrófagos cuja capacidade de matar foi intensificada por citocinas, particularmente IL-2 e interferona gama.

Mastócitos Células teciduais que se ligam à IgE e liberam mediadores inflamatórios em resposta a parasitas e a reações de hipersensibilidade imediata.

Monócitos Um tipo de leucócito; deixam a corrente sanguínea e são transformados em macrófagos.

Neutrófilos Leucócitos que atuam como fagócitos e que também liberam substâncias químicas envolvidas na inflamação.

Plasmócitos Células que se diferenciam a partir dos linfócitos B ativados e que secretam anticorpos.

RESUMO

Células e secreções que medeiam as defesas imunes

I. As defesas imunes podem ser inespecíficas, de modo que a identidade do alvo não é reconhecida, ou podem ser específicas, de modo que ela é reconhecida.
II. As células do sistema imune consistem em leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos), plasmócitos, macrófagos, células dendríticas e mastócitos. Os leucócitos usam a corrente sanguínea para o seu transporte, porém atuam principalmente nos tecidos.
III. As células do sistema imune (bem como algumas outras células) secretam mensageiros proteicos que regulam as respostas imunes e são coletivamente denominados citocinas.

Respostas imunes inatas

I. As barreiras externas contra a infecção são a pele, os revestimentos dos tratos respiratório, gastrintestinal e geniturinário, os cílios desses revestimentos, e substâncias químicas antimicrobianas nas secreções glandulares.
II. A inflamação, isto é, a resposta local à infecção, consiste em vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular às proteínas, quimiotaxia dos fagócitos, destruição do invasor por fagocitose ou morte extracelular e reparo dos tecidos.
   a. Os mediadores que controlam esses processos, resumidos no Quadro 18.3, são liberados pelas células na área ou produzidos no meio extracelular a partir de proteínas plasmáticas.
   b. As principais células que funcionam como fagócitos são os neutrófilos, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas. Essas células também secretam muitos mediadores inflamatórios.
   c. Um grupo de mediadores inflamatórios – a família do complemento de proteínas plasmáticas ativadas durante a inflamação inespecífica pela via alternativa do complemento – não apenas estimula muitas das etapas da inflamação, como também medeia a morte extracelular por meio do complexo de ataque à membrana.
   d. A resposta final a infecção ou lesão tecidual consiste em reparo do tecido.
III. As interferonas estimulam a produção de proteínas intracelulares, que inibem de modo inespecífico a replicação viral.
IV. Os receptores Toll-*like* são proteínas evolutivamente antigas, que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, que constituem características altamente conservadas dos patógenos. Os TLR pertencem a uma família de proteínas denominadas receptores de reconhecimento de padrões e podem estar entre as primeiras moléculas que evoluíram nos organismos eucarióticos para combater as doenças microbianas.

Respostas imunes adaptativas

I. Os linfócitos medeiam as respostas imunes adaptativas.
II. As respostas imunes adaptativas ocorrem em três estágios.
   a. Um linfócito programado a reconhecer um antígeno específico encontra-se com ele e liga-se a ele por meio de receptores de membrana plasmática que são específicos para o antígeno.
   b. O linfócito sofre ativação – um ciclo de divisões e diferenciação celulares.
   c. Os numerosos linfócitos ativos produzidos dessa maneira lançam um ataque por todo o corpo contra os antígenos específicos que estimularam a sua produção.

III. Os órgãos linfoides são classificados em primários (medula óssea e timo) ou secundários (linfonodos, baço, tonsilas e coleções de linfócitos nos revestimentos dos tratos corporais).
   a. Os órgãos linfoides primários constituem os locais de maturação dos linfócitos, que serão então transportados até os órgãos linfoides secundários, que constituem os principais locais de divisão celular dos linfócitos e das respostas imunes adaptativas.
   b. Os linfócitos sofrem recirculação contínua entre os órgãos linfoides secundários, a linfa, o sangue e todos os órgãos e tecidos do corpo.

IV. As três grandes populações de linfócitos são as células B, T e NK.
   a. As células B amadurecem na medula óssea e são transportadas até os órgãos linfoides secundários, onde surgem células B adicionais por divisão celular.
   b. Os precursores das células T deixam a medula óssea e migram para o timo, onde sofrem maturação. Em seguida, essas células circulam entre o sangue e os órgãos linfoides secundários. A estimulação com o antígeno e moléculas coestimuladoras leva à expansão das células T por divisão celular.
   c. As células NK originam-se na medula óssea.

V. As células B e as células T desempenham funções diferentes.
   a. As células B, após a sua ativação, diferenciam-se em plasmócitos, os quais secretam anticorpos. As respostas mediadas por anticorpos constituem a principal defesa contra bactérias, vírus e toxinas no líquido extracelular.
   b. As células T citotóxicas atacam diretamente e matam as células infectadas por vírus e as células cancerosas, sem a participação de anticorpos.
   c. As células T auxiliares estimulam as células B e as células T citotóxicas por meio das citocinas que elas secretam. Com poucas exceções, essa ajuda é essencial para a ativação das células B e das células T citotóxicas.

VI. Os receptores de membrana plasmática das células B são cópias do anticorpo específico (imunoglobulina) que a célula é capaz de produzir.
   a. Qualquer célula B ou clone de células B produz anticorpos que possuem um local de ligação do antígeno singular.
   b. Os anticorpos são compostos de quatro cadeias polipeptídicas interligadas; as regiões variáveis dos anticorpos são os locais que ligam o antígeno.

VII. Os receptores de membrana plasmática da superfície das células T não são imunoglobulinas, porém possuem locais específicos de ligação do antígeno, que diferem de um clone de células T para outro.
   a. O receptor de células T liga-se ao antígeno apenas quando este está complexado com uma das proteínas MHC da membrana plasmática do próprio corpo.
   b. As proteínas MHC da classe I são encontradas em todas as células nucleadas do corpo, enquanto as proteínas MHC da classe II ocorrem apenas nos macrófagos, nas células B e nas células dendríticas. As células T citotóxicas necessitam do antígeno complexado com proteínas da classe I, enquanto as células T auxiliares necessitam de proteínas da classe II.

VIII. A apresentação do antígeno é necessária para a ativação das células T.
   a. Apenas os macrófagos, as células B e as células dendríticas atuam como células apresentadoras de antígeno (CAA) para as células T auxiliares. O antígeno é internalizado pela CAA e hidrolisado a fragmentos peptídicos, que são complexados com proteínas MHC da classe II. Em seguida, esse complexo é transportado até a membrana plasmática da CAA, que também fornece um coestímulo inespecífico para a célula T e secreta interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).
   b. Uma célula infectada por vírus ou uma célula cancerosa podem atuar como CAA para as células T citotóxicas. O antígeno viral ou o antígeno associado ao câncer são sintetizados pela própria célula e hidrolisados a fragmentos polipeptídicos, que são complexados com proteínas MHC da classe I. Em seguida, o complexo é transportado até a membrana plasmática da célula.

IX. As células NK possuem os mesmos alvos que as células T citotóxicas, porém elas não são antígeno-específicas; a maior parte de seus mecanismos de identificação do alvo ainda não foi elucidada.

X. A tolerância imune resulta de deleção clonal e inativação clonal.

XI. Nas respostas mediadas por anticorpos, os receptores de membrana de uma célula B ligam-se ao antígeno, e, ao mesmo tempo, uma célula T auxiliar também liga-se ao antígeno em associação a uma proteína MHC da classe II em um macrófago ou outra CAA.
   a. A célula T auxiliar, ativada pelo antígeno, por um coestímulo proteico não antigênico e por IL-1 e TNF-α secretados pela CAA, secreta IL-2, que, em seguida, provoca a proliferação da célula T auxiliar em um clone de células que secretam citocinas adicionais.
   b. Em seguida, essas citocinas estimulam a proliferação das células B ligadas ao antígeno e a sua diferenciação em plasmócitos, os quais secretam anticorpos. Algumas das células B ativadas transformam-se em células de memória, que são responsáveis pela imunidade ativa.
   c. Existem cinco classes principais de anticorpos secretados: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. As duas primeiras constituem os principais anticorpos contra infecções bacterianas e virais.
   d. Os anticorpos secretados são transportados em todo o corpo pelo sangue e combinam-se com o antígeno. O complexo antígeno-anticorpo intensifica a resposta inflamatória, em grande parte pela ativação do sistema do complemento. As proteínas do complemento medeiam muitas etapas da inflamação, atuam como opsoninas e matam diretamente as células ligadas a anticorpos por meio do complexo de ataque à membrana.
   e. Os anticorpos da classe IgG também atuam diretamente como opsoninas e ligam células-alvo às células NK, que as matam diretamente.
   f. Os anticorpos também neutralizam toxinas e vírus extracelulares.

XII. As células infectadas por vírus e as células cancerosas são destruídas por células T citotóxicas, células NK e macrófagos ativados.

a. Uma célula T citotóxica liga-se, por meio de seu receptor de membrana, às células que possuem um antígeno viral ou um antígeno associado ao câncer em associação com uma proteína MHC da classe I.
b. A ativação das células T citotóxicas também exige a secreção de citocinas pelas células T auxiliares, as quais são ativadas pelo antígeno apresentado por um macrófago. Em seguida, a célula T citotóxica libera perforina, que mata a célula-alvo fixada ao fazer com que sofra extravasamento.
c. As células NK e os macrófagos também são estimulados por citocinas das células T auxiliares, particularmente a IL-2 e a interferona-gama, a atacar e matar células infectadas por vírus ou células cancerosas.

Manifestações sistêmicas da infecção

I. A resposta de fase aguda encontra-se resumida na Figura 18.22.
II. Os principais mediadores dessa resposta são a IL-1, o TNF-α e a IL-6.

Fatores que alteram a resistência à infecção

I. A capacidade do corpo de resistir à infecção é influenciada pelo estado nutricional, pela presença de outras doenças, por fatores psicológicos e pela integridade do sistema imune.
II. A AIDS é causada por um retrovírus que destrói as células T auxiliares e, portanto, reduz a capacidade do corpo de resistir à infecção e ao câncer.
III. Os anticorpos interferem na síntese de macromoléculas pelas bactérias.

Respostas imunes prejudiciais

I. A rejeição de transplantes de tecido é iniciada por proteínas MHC presentes nas células transplantadas e é mediada principalmente pelas células T citotóxicas.
II. As reações transfusionais são mediadas por anticorpos.
   a. Os eritrócitos transfundidos são destruídos se o receptor tiver anticorpos naturais contra os antígenos (tipo A ou tipo B) nas células.
   b. Os anticorpos contra eritrócitos Rh-positivos podem ser produzidos após a exposição de um indivíduo Rh-negativo a essas células.
III. As alergias (reações de hipersensibilidade) causadas por alergênios são de vários tipos.
   a. Na hipersensibilidade tardia, a inflamação deve-se à interação de citocinas das células T auxiliares e macrófagos. A hipersensibilidade a imunocomplexos é devida à ativação do complemento por complexos antígeno-anticorpo.
   b. Na hipersensibilidade imediata, o antígeno liga-se a anticorpos IgE, que estão eles próprios ligados a mastócitos. Em seguida, os mastócitos liberam mediadores inflamatórios, como a histamina, que produzem os sintomas de alergia. A fase tardia da hipersensibilidade imediata é mediada por eosinófilos.
IV. Os ataques autoimunes são dirigidos contra as próprias proteínas do corpo, que atuam como antígenos. As razões para a falha da tolerância imune estão resumidas no Quadro 18.10.
V. Os tecidos normais podem ser lesionados por respostas inflamatórias excessivas a patógenos.

QUESTÕES DE REVISÃO

1. Quais são as principais células do sistema imune e suas funções gerais?
2. Descreva as principais barreiras anatômicas e bioquímicas contra a infecção.
3. Cite os três tipos de células que funcionam como fagócitos.
4. Liste a sequência de eventos em uma resposta inflamatória e descreva cada etapa.
5. Cite as fontes dos principais mediadores inflamatórios.
6. O que desencadeia a via alternativa para a ativação do complemento? Quais são as funções desempenhadas pelo complemento na inflamação e na morte celular?
7. Descreva a função antiviral da interferona tipo I.
8. Cite os órgãos linfoides. Compare as funções da medula óssea e do timo com aquelas dos órgãos linfoides secundários.
9. Cite as várias populações e subpopulações de linfócitos e discuta suas funções nas respostas imunes adaptativas.
10. Compare os principais alvos das respostas mediadas por anticorpos e das respostas mediadas por células T citotóxicas e células NK.
11. Como a porção Fc e as regiões variáveis dos anticorpos diferem?
12. Quais são as diferenças entre os receptores das células B e os receptores das células T? Entre os receptores das células T citotóxicas e os das células T auxiliares?
13. Compare e contraste a apresentação do antígeno às células T auxiliares e às células T citotóxicas.
14. Compare e contraste as células T citotóxicas com as células NK.
15. Quais são os dois processos que contribuem para a tolerância imune?

16. Faça um diagrama da sequência de eventos em uma resposta mediada por anticorpos, incluindo papel das células T auxiliares, da interleucina 1 e da interleucina 2.
17. Compare as funções gerais das diferentes classes de anticorpos.
18. Como a ativação do complemento é desencadeada na via clássica do complemento, e como o complemento "sabe" que células ele deve atacar?
19. Cite duas maneiras pelas quais a presença de anticorpos intensifica a fagocitose.
20. Como as células NK reconhecem quais as células que devem atacar na CCDA?
21. Faça um diagrama da sequência de eventos pelos quais uma célula infectada por vírus é atacada e destruída pelas células T citotóxicas. Inclua os papéis das células T citotóxicas, das células T auxiliares, da interleucina 1 e da interleucina 2.
22. Compare as fases extracelular e intracelular das respostas imunes a vírus, discutindo o papel das interferonas.
23. Cite as respostas sistêmicas à infecção ou à lesão e os mediadores responsáveis por elas.
24. Que fatores influenciam a resistência do organismo à infecção?
25. Qual é o principal defeito na AIDS, e o que causa esse defeito?
26. Qual é o principal tipo de célula envolvido na rejeição de enxertos?
27. Faça um diagrama das sequências de eventos na hipersensibilidade imediata.

TERMOS-CHAVE

Imunologia
Micróbios
Patógenos
Respostas imunes adaptativas
Respostas imunes inatas
Sistema imune
Vigilância imunológica

18.1 Células e secreções que medeiam as defesas imunes

Basófilos
Células B
Células dendríticas
Células *natural killer* (NK)
Células T
Citocinas
Eosinófilos
Fagócitos
Fagocitose
Histamina
Leucócitos
Linfócitos
Linfócitos B
Linfócitos T
Macrófagos
Mastócitos
Monócitos
Neutrófilos
Plasmócitos

18.2 Respostas imunes inatas

C1
C3b
Cininas
Complemento
Complexo de ataque à membrana (CAM)
Diapedese

Fagolisossomo
Fagossomo
Inflamação
Interferonas tipo I
Interferonas tipo II (interferona gama)
Marginação
Opsonina
Óxido nítrico
Padrões moleculares associados a patógenos (PMAP)
Peróxido de hidrogênio
Proteína C reativa
Quimioatraentes
Quimiocinas
Quimiotaxia
Quimiotaxinas
Receptores de reconhecimento de padrões (PRR)
Receptores Tol-*like* (TLR)
Via alternativa do complemento
Via clássica do complemento

18.3 Respostas imunes adaptativas

Adenoides
Anticorpos
Antígeno
Apresentação do antígeno
Ativação dos linfócitos
Baço
Células apresentadoras de antígeno (CAA)
Células de memória
Células T auxiliares
Células T citotóxicas
Células T reguladoras
Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)
Clone
Coestímulo
Complexo de histocompatibilidade principal (MHC)
Deleção clonal
Epítopos
Expansão clonal
Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)
Fc
Gamaglobulina
IgA
IgD
IgE
IgG
IgM
Imunidade ativa
Imunidade passiva
Imunoglobulinas
Inativação clonal
Interleucina 1 (IL-1)
Interleucina 2 (IL-2)
Linfonodos
Local de ligação do antígeno
Macrófagos ativados
Órgãos linfoides

Órgãos linfoides primários
Órgãos linfoides secundários
Perforina
Proteínas MHC
Proteínas MHC da classe I
Proteínas MHC da classe II
Respostas mediadas por anticorpos
Timo
Tolerância imune
Tonsilas

18.4 Manifestações sistêmicas da infecção

Interleucina 6 (IL-6)
Proteínas de fase aguda
Resposta de fase aguda

18.6 Respostas imunes prejudiciais

Anticorpos naturais
Fator Rh

TERMOS CLÍNICOS

Tendo em vista o assunto tratado neste capítulo, é difícil distinguir entre termos-chave fisiológicos e termos "clínicos". Esta lista limita-se, em grande parte, a doenças específicas, causas, sinais e sintomas e tratamentos.

Bactérias
Vírus

18.3 Respostas imunes adaptativas

Oncogenes
Vacina

18.5 Fatores que alteram a resistência à infecção

Antibiótico
Eritromicina
HAART
Imunodeficiência combinada grave (IDCG)
Penicilina
Sarcoma de Kaposi
Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

18.6 Respostas imunes prejudiciais

Alergênios
Alergia (hipersensibilidade)
Anafilaxia
Artrite reumatoide
Asma
Choque séptico
Ciclosporina
Diabetes melito tipo 1
Doença autoimune
Doença de Alzheimer
Doença hemolítica do recém-nascido
Doença intestinal inflamatória
Doenças inflamatórias crônicas
Esclerose múltipla
Hipersensibilidade a imunocomplexos

Hipersensibilidade citotóxica
Hipersensibilidade imediata
Hipersensibilidade mediada por IgE
Hipersensibilidade tardia
Miastenia *gravis*
Prova cruzada
Reação de fase tardia
Reação transfusional
Rejeição de enxerto

CAPÍTULO 18

Estudo de caso clínico

Adolescente com dor disseminada e exantema facial grave



Uma adolescente branca de 17 anos de idade, depois de passar um longo dia ensolarado de final de verão na praia, queixa-se de queimadura solar e fadiga. Nos dias seguintes, a "queimadura solar" assume a forma de exantema, que se estende pelas bochechas e ponte do nariz. A adolescente começa a se sentir indiposta, cansada e "dolorida no corpo todo". Acredita que os sintomas sejam devidos à queimadura solar intensa. Depois de alguns dias, o exantema começa a desaparecer; entretanto, durante as várias semanas seguintes, ela regularmente sente dor e rigidez nos joelhos, punhos e dedos das mãos. Entretanto, não comenta nada com os pais, pensando que isso não tem importância e acabará desaparecendo. Durante esse tempo, ela passa um tempo considerável ao ar livre em atividades depois da escola e nos fins de semana, expondo-se à luz solar. Um dia, sentada usando o computador, seus dedos das mãos tornam-se tão rígidos que ela precisa interromper a digitação e percebe que os dedos estão inchados. Ela também sente náuseas, e, ao levantar os joelhos estão rígidos e muito dolorosos. Nesse momento, ela declara aos pais que está se sentindo muito doente, e uma consulta é então marcada com o seu médico.

O médico percebe que a adolescente tem uma história clínica inespecífica, sem doenças crônicas; até recentemente, estava em bom condicionamento físico e ativa, sem qualquer história de alergias ou doenças importantes. Entretanto, o exame revela fadiga e fraqueza extremas. As articulações dos dedos das mãos, dos punhos, joelhos e dedos dos pés estão ligeiramente inchadas e com movimento restrito. O exantema também reapareceu no rosto. Por ocasião da consulta, a paciente apresenta uma ligeira elevação da temperatura corporal de 37,6°C. Além disso, declara que, recentemente, "dói para respirar" e que fica "sem fôlego" o tempo todo. O que foi interpretado pelo médico como ***dispneia*** (falta de ar). O médico auscultou o coração e os sons torácicos com o estetoscópio e detectou ruídos que sugeriram inflamação. Uma radiografia de tórax revelou acúmulo de líquido nas membranas pleurais ao redor dos pulmões e no pericárdio ao redor do coração. Os exames de sangue realizados indicaram aumento da concentração das enzimas hepáticas, sugerindo que algumas células hepáticas estavam lesionadas ou morrendo e tinham liberado o seu conteúdo no sangue. A concentração de albumina, a principal proteína do sangue, estava abaixo do normal. Como a albumina é sintetizada no fígado, este foi outro sinal de que o fígado não estava funcionando normalmente. Os exames também revelaram uma ligeira elevação da concentração sanguínea de creatinina, e o exame de urina revelou traços de proteína e de sangue na urina. Isso sugeriu que os rins também não estavam funcionando adequadamente.

Reflita e revise 1

- O que é a creatinina, e o que uma elevação de sua concentração no sangue pode sugerir acerca da função renal? (Ver o Capítulo 14, Seção 14.4, para uma discussão sobre a depuração.)

Por fim, o hematócrito dessa adolescente foi de 34,1%, isto é, abaixo do normal (ver Capítulo 12). Em seu conjunto, os resultados desses exames demonstraram ser graves o suficiente para que o médico internasse a paciente, de modo que a sua condição pudesse ser cuidadosamente monitorada e tratada, e que outros exames pudessem ser realizados.

O médico concluiu que a paciente podia ter uma doença autoimune, conhecida como ***lúpus eritematoso sistêmico* (*LES*).** Apesar de ser uma doença relativamente incomum (cerca de 1,5 milhão de casos nos EUA), todos os sinais dessa paciente eram compatíveis com um diagnóstico de LES. À semelhança de muitas doenças autoimunes, a maioria (>90%) dos indivíduos que sofrem com LES é do sexo feminino. A doença pode ocorrer em qualquer idade, porém aparece com mais frequência em mulheres de idade fértil, e seu início pode ser bastante súbito.

As duas principais disfunções imunes no LES consistem em hiperatividade das células T e B, com hiperexpressão de anticorpos contra o "próprio" (próprio corpo), e diminuição da regulação negativa da resposta imune.

Reflita e revise 2

- Quais são as classes de células imunes importantes na regulação negativa da função imune? (Lembre-se dos três tipos principais de células T.) Que hormônio esteroide inibe a função imune? (Ver a Figura 18.22.)

Em algumas outras doenças autoimunes, o alvo de ataque imune parece ser representado por um pequeno número de antígenos, que frequentemente estão localizados em um ou em alguns órgãos. Todavia, no LES, a reação é muito mais disseminada. Os antígenos mais comuns consistem em proteínas e DNA de filamento duplo nos núcleos de todas as células nucleadas. Como todas as células nucleadas compartilham a maior parte do mesmo DNA e proteínas nucleares, existem poucas partes do corpo – se houver alguma – que não sejam suscetíveis ao ataque imune no LES. Um exame de sangue subsequente realizado nessa paciente foi positivo para a presença de anticorpos circulantes que reconhecem o material nuclear celular, confirmando o diagnóstico de LES.

Não se sabe exatamente o que inicia a resposta imune no LES. Entretanto, sabe-se que os indivíduos com essa doença apresentam, em sua maioria, fotossensibilidade – isto é, suas células cutâneas são facilmente lesionadas pela luz ultravioleta do sol. Quando essas células morrem, o seu conteúdo nuclear é exposto aos fagócitos e a outros componentes do sistema imune. Acredita-se também que a luz UV possa induzir as células intactas da pele a expressar determinadas proteínas que são antigênicas no LES. Em consequência, os sintomas do LES tendem a se exacerbar quando o indivíduo com a doença se expõe à luz solar excessiva. Foi o que aconteceu com a nossa paciente depois de passar um dia na praia sem filtro solar e, posteriormente, quando continuou a passar um tempo considerável ao ar livre.

O LES possui um forte componente genético, conforme evidenciado pelo fato de que cerca de 40 a 50% dos gêmeos idênticos compartilham a doença, quando um deles é afetado. Além disso, existe uma frequência aumentada de cinco variantes MHC da classe II específicas nos indivíduos com LES, bem como deficiência ou anormalidade de proteínas do complemento. Contudo, a doença é quase certamente desencadeada por deflagradores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis (visto que, conforme já assinado, em metade dos casos em que um dos gêmeos tem LES, o outro não apresenta doença). Não há evidências conclusivas de que as infecções causadas por invasão viral sejam um fator desencadeante para o desenvolvimento do LES. Além da luz solar, outros fatores deflagradores associados ao aparecimento LES consistem em determinadas substâncias químicas e alimentos, como brotos de alfafa.

O LES pode ser leve ou grave, intermitente ou crônico. Todavia, na maioria dos casos, os efeitos são disseminados. Tipicamente, o comprometimento do tecido conjuntivo é extenso, com episódios repetidos de inflamação nas articulações e na pele. O revestimento externo do coração (pericárdio) e a pleura dos pulmões podem tornar-se inflamados. A função gastrintestinal pode ser afetada, resultando em náuseas ou diarreia, e, algumas vezes, observa-se a ocorrência de lesão retiniana. Até mesmo o encéfalo não é poupado, visto que podem sugerir disfunção cognitiva e até mesmo convulsões nos casos graves. Com frequência, a pele desenvolve placas inflamadas, notavelmente na face, ao longo das bochechas e ponte do nariz, formando o denominado ***exantema em asa de borboleta*** **(*malar*)** observado em alguns pacientes com LES (**Figura 18.24**). Uma das manifestações mais graves do LES é observada quando ocorre acúmulo de imunocomplexos e imunoglobulinas nos glomérulos dos néfrons do rim (ver Capítulo 14 para a descrição dos néfrons). Isso leva frequentemente à ***nefrite*** (inflamação dos néfrons) e resulta em lesão, obstrução ou extravasamento dos glomérulos. Por conseguinte, o aparecimento de proteína ou de sangue na urina constitui um achado clínico frequentemente associado ao LES.

Por fim, determinadas proteínas nas membranas plasmáticas dos eritrócitos e das plaquetas também podem se tornar antigênicas no LES. Quando o sistema imune ataca essas estruturas, o resultado consiste em lise dos eritrócitos e destruição e perda das plaquetas (**trombocitopenia**). A perda dos eritrócitos dessa maneira contribui para uma condição conhecida como **anemia hemolítica**, manifestação comum do LES. A paciente demonstrou uma disfunção orgânica disseminada, evidenciada pelos exames de sangue que avaliaram as funções hepática e renal, pelos resultados da radiografia e exame de urina. Além disso, apresentou anemia hemolítica leve. Tendo em vista a extensão com que a doença acometeu a pele e outros órgãos, não é surpreendente que se sentisse doente e “dolorida em todo o corpo”.



Figura 18.24 Rubor malar ou em forma de asa de borboleta característico em uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico.

Além da produção de anticorpos contra o próprio corpo em grandes números, parece haver também uma falha na autorregulação do sistema imune no LES. Em consequência, os ataques imunes, quando iniciados, não cessam depois de alguns dias, mas prosseguem. Alguns pesquisadores acreditam que isso possa estar relacionado com uma deficiência ou inatividade das células T reguladoras, porém essa hipótese não foi comprovada. Entretanto, é evidente que as concentrações circulantes de numerosas citocinas – notavelmente, IL-10, IL-12 e TNF-α – estão anormais em indivíduos com LES.

Os tratamentos para o LES dependem de sua gravidade e do estado físico geral do paciente. Nas exacerbações leves, os antiinflamatórios não esteroides (AINE) podem ser suficientes para controlar a dor e a inflamação, juntamente com mudanças no estilo de vida para evitar os fatores deflagradores potenciais. Nos casos mais avançados, utiliza-se a imunossupressão com altas doses de corticosteroides suprarrenais sintéticos (como a prednisona) ou outros agentes imunossupressores potentes. A paciente começou o tratamento com prednisona em uma dose inicialmente alta para controlar a inflamação disseminada e os ataques imunes. A dose foi gradualmente reduzida após restauração dos resultados dos exames de sangue para valores quase normais, visto que as doses altas e crônicas de prednisona podem provocar graves efeitos colaterais (ver Seção D do Capítulo 11 para uma discussão dos efeitos dos glicocorticoides em altas concentrações). Além disso, começou a tomar ***hidroxicloroquina***, um agente antimalárico que é comumente usado no tratamento do LES, em virtude de seus efeitos imunomoduladores. A paciente foi aconselhada a iniciar imediatamente o uso do ibuprofeno (AINE) toda vez que houvesse agravamento dos sintomas no futuro e a aplicar um creme de hidrocortisona para a pele, caso voltasse a apresentar exantema. Foi aconselhada a realizar mudanças no seu estilo de vida, que precisam ser seguidas durante o resto da vida. Essas mudanças incluem uma nutrição saudável e a prática de exercícios para promover a saúde cardiovascular, evitar o tabagismo (que constitui um importante fator de risco para a doença vascular e a hipertensão) e, principalmente, evitar a exposição ao sol, quando possível. Isso significa o uso de filtro solar e de um chapéu de abas largas toda vez que estiver ao ar livre, não apenas quando for à praia, e até mesmo em lugares fechados, visto que a luz fluorescente e a luz de halogênio emitem raios UV suficientes para desencadear os sintomas em alguns pacientes com LES. Como está em idade reprodutiva, a paciente foi aconselhada sobre os possíveis efeitos do LES sobre a gravidez e advertida contra o uso de contraceptivos orais contendo estrogênio, visto que foi relatado que o estrogênio desencadeia ou agrava exacerbações do LES. Depois de vários dias, um exame de urina para acompanhamento revelou a ausência de proteína; por conseguinte, a lesão renal foi mínima. Outros exames de sangue revelaram valores quase normais para as funções hepática e renal, e a radiografia de tórax foi normal. A paciente recebeu alta, porém retornou depois de 2 semanas para exames de acompanhamento, todos os quais foram quase ou totalmente normais. Um mês após o início do tratamento, a paciente foi capaz de retomar suas atividades normais, e a maior parte da rigidez articular desapareceu. A dose de esteroide foi reduzida para uma dose muito baixa, em dias alternados, e, em seguida, foi interrompida. A paciente foi aconselhada a entrar em contato com o seu médico caso houvesse exacerbação dos sintomas, de modo a iniciar rapidamente um novo ciclo de terapia.

Termos clínicos: anemia hemolítica, dispneia, exantema em asa de borboleta (malar), hidroxicloroquina, lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite, trombocitopenia

Ver o Capítulo 19, para estudos de casos clínicos completos e integrados.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Relembre e compreenda*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões avaliam a sua capacidade de lembrar detalhes importantes apresentados neste capítulo. Elas também ajudam a prepará-lo para os tipos de avaliações acadêmicas.

1. Qual dos seguintes itens é uma opsonina?
   a. IL-2
   b. Proteína C1
   c. Proteína C3b
   d. Proteína C reativa
   e. Complexo de ataque à membrana
2. O que é importante nas respostas imunes inatas?
   a. Interferonas
   b. Inativação clonal
   c. Ativação dos linfócitos
   d. Secreção de anticorpos pelos plasmócitos
   e. Proteínas MHC da classe 1
3. Uma segunda exposição a determinado antígeno estranho desencadeia uma resposta imune rápida e pronunciada por quê?
   a. Ocorre imunidade passiva após a primeira exposição.
   b. Algumas células B diferenciam-se em células B de memória depois da primeira exposição.
   c. Um maior número de células apresentadoras de antígeno está disponível, devido à exposição mais precoce.
   d. O conjunto de proteínas MHC da classe II expressas pelas células apresentadoras de antígeno é permanentemente alterado pela primeira exposição.
   e. Tanto a quanto b são corretos.
4. Qual das seguintes afirmativas é incorreta?
   a. As imunoglobulinas mais abundantes no soro são os anticorpos IgG e IgM.

b. Os anticorpos IgG estão envolvidos nas respostas imunes adaptativas contra bactérias e vírus no líquido extracelular.
c. Os anticorpos IgM estão principalmente envolvidos em mecanismos de defesa imune encontrados na superfície ou no revestimento dos tratos gastrintestinal, respiratório e geniturinário.
d. Todos os anticorpos de determinada classe possuem uma porção Fc que é idêntica na sua sequência de aminoácidos.
e. Os anticorpos podem existir na superfície de uma célula B ou podem circular livremente no sangue.

Verdadeiro ou falso

5. Os antibióticos são úteis no tratamento de doenças causadas por vírus.
6. As doenças inflamatórias crônicas podem ocorrer até mesmo na ausência de qualquer infecção.
7. Todas as células T são linfócitos, mas nem todos os linfócitos são células T.
8. O edema (inchaço), que ocorre durante a inflamação, possui importante valor adaptativo, visto que ajuda na defesa contra a infecção ou a lesão.
9. A medula óssea e o timo são exemplos de órgãos linfoides secundários.
10. Os receptores Toll-*like* constituem a principal defesa contra patógenos específicos e, portanto, desempenham uma importante função na imunidade adaptativa.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Aplique, analise e avalie*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões desafiadoras requerem a integração de conceitos apresentados neste capítulo, de modo que possa tirar suas próprias conclusões. Inicialmente, tente responder às questões sem utilizar as dicas fornecidas; caso tenha alguma dificuldade, consulte as figuras ou seções sugeridas nas dicas.

1. Se o timo de um indivíduo não se desenvolveu, devido a um defeito genético, o que poderia ocorrer com as respostas imunes mediadas por anticorpos e com aquelas mediadas por células T citotóxicas? *Dica:* considerar como as células T auxiliares e as células B estão funcionalmente relacionadas e ver a Figura 18.10.
2. Que anormalidades apresentaria um indivíduo com deficiência de neutrófilos? Um indivíduo com deficiência de monócitos? *Dica:* ver o Quadro 18.1 e lembrar-se de que os monócitos também se diferenciam em outro tipo de célula.
3. Um animal de laboratório recebe um fármaco que bloqueia a fagocitose. Esse fármaco irá impedir que o sistema imune do animal mate células estranhas por meio do sistema do complemento? *Dica:* o sistema do complemento atua em mais de uma maneira? Ver a Figura 18.7.
4. Se a porção Fc dos anticorpos de um indivíduo for anormal, que efeitos isso pode ter sobre as respostas mediadas por anticorpos? *Dica:* ver o texto associado à Figura 18.12.
5. Você poderia prever que pacientes com AIDS irão desenvolver febre em resposta a uma infecção? Explique. *Dica:* quais são as células afetadas na AIDS, e que células secretam substâncias que provocam febre? Ver a Figura 18.22.

QUESTÕES DE AVALIAÇÃO | *Avaliação dos princípios gerais*

As respostas estão no Apêndice A.

Estas questões reforçam o tema fundamental introduzido no Capítulo 1, segundo o qual os princípios gerais de fisiologia podem ser aplicados a todos os níveis de organização e a todos os sistemas orgânicos.

1. *A homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevivência.* Utilizando a Figura 18.22 como guia, descreva várias maneiras pelas quais a infecção pode resultar em ruptura da homeostasia.

RESPOSTAS DAS QUESTÕES DE APLICAÇÃO DO CONCEITO

Figura 18.6 O receptor de C3b deve ter um local de ligação do ligante *específico* para o C3b e que ligue C3b com alta *afinidade.*

Figura 18.8 Muitas moléculas no corpo atuam dessa maneira. Por exemplo, a somatostatina atua localmente no estômago para controlar a produção de ácido (função parácrina) e é secretada nas veias do sistema porta hipotálamo-hipofisário para controlar a secreção de hormônio do crescimento (função endócrina). A testosterona atua localmente nos testículos (função parácrina) e alcança outros alvos através da corrente sanguínea (função endócrina).

Figura 18.9 Tanto a vasodilatação quanto o aumento de permeabilidade da microcirculação às proteínas contribuem para um aumento na taxa de filtração de líquido do plasma para o espaço intersticial. Como os vasos linfáticos constituem a principal via pela qual o líquido e as proteínas retornam do espaço intersticial para o sistema circulatório (ver Figura 12.50), essas alterações irão levar a um aumento do fluxo de linfa. À medida que o líquido flui através dos linfonodos, os linfócitos são expostos a antígenos do patógeno invasor, ativando, assim, a resposta imune adaptativa.

Figura 18.10 As células-tronco mieloides diferenciam-se em quatro tipos de leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos). Por meio de outra via de desenvolvimento, as células mieloides também se diferenciam em mastócitos e células dendríticas. Os macrófagos diferenciam-se a partir dos monócitos.

Figura 18.12 As estruturas de um ligante e da proteína à qual se liga determinam a função tanto do ligante quanto da proteína. Em nenhum lugar isso é mais evidente do que na incrível série de interações antígeno:imunoglobulina específicas. A ligação de determinado antígeno a uma imunoglobulina específica é totalmente determinada pela estrutura do ligante *e* pelas estruturas das extremidades variáveis de cada molécula de imunoglobulina. É essa especificidade que confere à imunoglobulina a sua função. A estrutura das extremidades constantes das imunoglobulinas também é importante em sua função, visto que é essa estrutura que é reconhecida pelos fagócitos quando a imunoglobulina é um anticorpo circulante fixado a um patógeno.

Figura 18.16 O corpo pode encontrar muitos patógenos comuns em numerosas ocasiões no decorrer da vida. Ao estabelecer uma população de células de memória, cada infecção subsequente pode ser combatida com mais eficiência e mais rapidamente.

Figura 18.19 Observe a escala log no eixo *y*. A primeira exposição ao antígeno desencadeou uma resposta de cerca de 2 para 10 unidades (cinco vezes), enquanto a segunda exposição desencadeou uma resposta de cerca de 2 para quase 10.000 unidades (5.000 vezes). Por conseguinte, de modo aproximado, a segunda resposta teve uma magnitude cerca de 1.000 vezes maior.

Figura 18.21 Este é um exemplo de retroalimentação positiva (ver o Capítulo 1), visto que o estímulo (interferona gama) resulta em uma célula ativada que produz ainda mais estímulo.

CAPÍTULO 19



Correndo com um paciente para o departamento de emergência.

A Fisiologia é um dos pilares das profissões da área de saúde, incluindo enfermagem, terapia ocupacional, fisioterapia, odontologia e medicina. Na verdade, o termo *fisiopatologia* – as mudanças na função associadas com a doença – destaca o entrelace da fisiologia e da medicina. É crucial a compreensão completa dos princípios gerais da fisiologia para diagnosticar corretamente e tratar doenças e distúrbios. Estamos cientes de que muitos usuários desta obra não planejam uma carreira na área de saúde. Entretanto, os professores de fisiologia podem confirmar o uso dos exemplos clínicos como uma abordagem efetiva para destacar e reforçar a compreensão das funções e interações dos sistemas de órgãos do corpo.

Este capítulo usa casos clínicos para permitir que o leitor continue a explorar o material que aprendeu neste livro e, ao mesmo tempo, revise alguns dos princípios gerais da fisiologia que foram apresentados no Capítulo 1. O valor educacional dos casos clínicos foi ressaltado ao final de cada capítulo deste livro. Este capítulo apresenta descrições mais elaboradas dos casos clínicos e, o mais importante, ilustra o conceito de *fisiologia integrada*. Na vida real, os casos clínicos complicados envolvem múltiplos sistemas de órgãos. A verdadeira arte da medicina é a capacidade dos médicos de relembrar esses princípios básicos e uni-los na avaliação do paciente. Cada caso neste capítulo tem uma seção chamada "Integração fisiológica" para destacar este fato. Durante a leitura dessas seções, é crucial analisar as relações entre doença, fisiologia integrada e homeostasia.

Algumas das condições e interações fisiológicas descritas neste capítulo não foram explicitamente descritas no livro. Ao longo do capítulo há pontos chamados "Reflita e revise" entre conceitos fundamentais. Em alguns casos, não são fornecidas respostas específicas para essas questões no caso em si. Incentivamos que o leitor responda a essas perguntas à medida que o caso se desenvolve por meio de, se necessário, consulta à seção adequada do livro. Além disso, ilustramos cada caso com os números de Figuras e Quadros para facilitar a revisão do material discutido nos capítulos anteriores. Em alguns casos, as Figuras e Quadros dos capítulos anteriores não respondem especificamente à pergunta, mas fornecem uma oportunidade para revisar o sistema de controle na pergunta a fim de permitir que o aluno proponha as respostas.

Esperamos que os casos neste capítulo motivem o leitor a sintetizar e integrar as informações contidas neste livro e talvez ir além do que aprendeu. Na verdade, o leitor pode se interessar em consultar outras fontes para responder às perguntas mais desafiadoras para aprender mais sobre aspectos específicos de cada caso que o interesse. ■

Seção A ■ Estudo de Caso de uma Mulher com Palpitações e Intolerância ao Calor

19.1 Apresentação do caso

Uma mulher de 23 anos procurou o médico de sua família com queixas de nervosismo, irritação e **palpitações** crescentes (aumento perceptível da conscientização dos ***batimentos*** cardíacos) há 12 meses. Além disso, ela sentia muito calor em uma sala onde todos estavam confortáveis. Sua pele estava incomumente quente e úmida ao tato. Ela perdeu 13,6 kg de peso corporal neste período, apesar de ter um apetite voraz e da maior ingestão de alimentos.

Reflita e revise 1

- Descreva os princípios gerais de controle da temperatura corporal (ver Figuras 16.6 a 16.8). O que pode ter deixado a pele da paciente quente e úmida?

Há 2 anos ela corria cerca de 32 km por semana. Entretanto, ela não correu no último ano porque “não sentiu vontade” e reclamou de fraqueza muscular geral. Ela também disse que se sentia irritada e tinha oscilações do humor. Seus ciclos menstruais tornaram-se menos frequentes no último ano. Sua história patológica pregressa era normal para uma pessoa da sua idade. Ela afirma que tem visão dupla quando olha para o lado, mas não relata perda visual quando usa apenas um dos olhos.

Reflita e revise 2

- Quais hormônios do hipotálamo, da adeno-hipófise e dos ovários controlam o ciclo menstrual? (Ver Figura 17.22 e Quadro 17.7.)
- Qual distúrbio da adeno-hipófise pode provocar redução da frequência do ciclo menstrual e perda da visão? (Ver Figuras 17.39 e 17.40.)

19.2 Exame físico

A paciente é uma mulher de 1,70 m e 50 kg. Sua pressão arterial sistólica/diastólica é 140/60 mmHg (o normal para uma mulher jovem e saudável é 110/70 mmHg). Sua frequência cardíaca em repouso é 100 bpm. Antes de adoecer, sua frequência cardíaca em repouso era 60 a 70 bpm. Sua frequência respiratória é de 17 incursões respiratórias/minuto (o normal costumava ser aproximadamente 12 a 14 incursões/minuto). Sua pele está quente e úmida. Seus olhos estão protuberantes (***proptose*** ou ***exoftalmia***) (**Figura 19.1A**). Finalmente, quando pedido que olhasse para a direita, seu olho direito não se moveu tanto quanto o esquerdo, e ela disse que tinha visão dupla (***diplopia***).

Reflita e revise 3

- Descreva brevemente o controle da pressão arterial sistêmica, da frequência cardíaca e da frequência respiratória (ver Figuras 12.26, 12.54 e 13.32). O que pode ter provocado sua hipertensão, ***taquicardia*** (frequência cardíaca aumentada) e ***taquipneia*** (frequência respiratória aumentada)?
- Descreva os músculos que controlam os movimentos dos olhos (ver Figura 7.35).

Após o exame, o médico observou um aumento de uma estrutura na parte frontal inferior do pescoço (**Figura 19.1B**). A estrutura era lisa (sem nódulos) e indolor. Quando a paciente engole, a estrutura aumentada sobe e desce. Quando um estetoscópio é colocado sobre a estrutura, o médico pode ouvir um sussurro (chamado ***sopro***) em cada contração cardíaca.

Reflita e revise 4

- Qual estrutura pode ser responsável pelo inchaço na parte inferior do pescoço da paciente? (Ver Figuras 11.20A e 15.16.) Quais são as principais funções desta estrutura?

O reflexo patelar está hiperativo. Quando ela estica os braços e as mãos para a frente do corpo, exibe tremores finos.

Reflita e revise 5

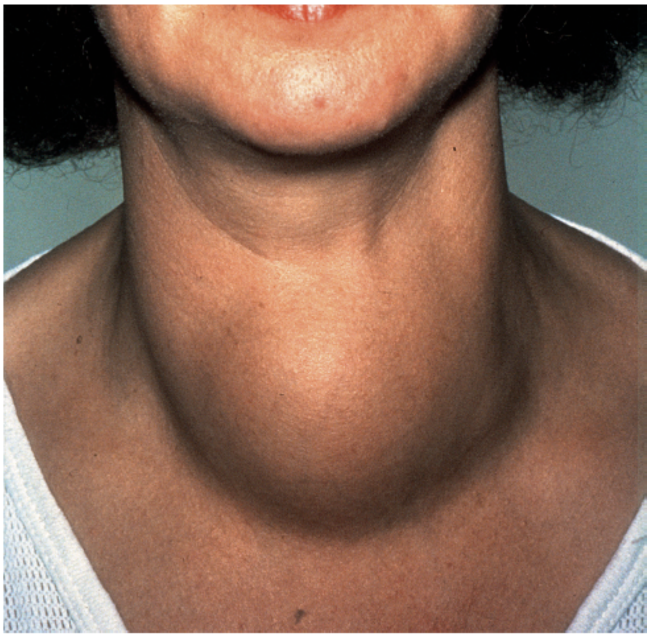
- Quais são as vias neurais envolvidas no reflexo patelar? (Ver Figura 10.6.) A estrutura aumentada no seu pescoço seria responsável pelos reflexos hiperativos observados?

19.3 Exames laboratoriais

O médico da família analisou a anamnese e o exame físico e decidiu pedir exame de sangue. Os resultados são mostrados no **Quadro 19.1**.



A



B

FIGURA 19.1 Proptose (**A**) e estrutura aumentada na frente da parte inferior do pescoço (**B**).

Quadro 19.1	Resultados laboratoriais para a paciente.	
Medidas do sangue*	**Resultado**	**Faixa normal**
Sódio	136 mmol/ℓ	135 a 146 mmol/ℓ
Potássio	5,0 mmol/ℓ	3,8 a 5,0 mmol/ℓ
Cloreto	102 mmol/ℓ	97 a 110 mmol/ℓ
pH	7,39	7,38 a 7,45
Cálcio (total)	9,6 mg/dℓ	9,0 a 10,5 mg/dℓ
Paratormônio (PTH)	15 pg/mℓ	10 a 75 pg/mℓ
Glicose (jejum)	80 mg/dℓ	70 a 110 mg/dℓ
Prolactina	10,4 ng/mℓ	1,4 a 24,2 ng/mℓ
Estrógeno (meio do ciclo)	100 pg/mℓ	150 a 750 pg/mℓ
T_4 total†	20 μg/dℓ	5 a 11 μg/dℓ
T_4 livre	2,8 ng/dℓ	0,8 a 1,6 ng/dℓ
Hormônio tireoestimulante (TSH)	0,01 μU/mℓ	0,3 a 4,0 μU/mℓ

*Na verdade, essas medidas foram feitas em soro ou plasma derivados do sangue.

†T_4, tiroxina.

Reflita e revise 6

- Descreva as alças de controle de *feedback* dos hormônios cujos valores estavam anormais (ver Figuras 11.22 e 17.24). Qual desses hormônios (se for algum deles) pode ser responsável pelos sinais/sintomas dessa paciente? O que pode ter contribuído para a sensação de calor excessivo da mulher?
- Por que a amostra de glicose sérica é coletada após um período de jejum? (Ver Figura 16.8.) A concentração de glicose sérica descarta o diabetes melito como um fator na doença da paciente?

19.4 Diagnóstico

A explicação mais provável para os achados é uma elevação dos níveis sanguíneos do hormônio da tireoide da paciente. Quando o hormônio da tireoide aumentado provoca sinais/sintomas expressivos, ele é parte de uma condição chamada ***hipertireoidismo***

ou ***tireotoxicose***. É provável que o órgão aumentado no pescoço seja a glândula tireoide, embora aumento da glândula tireoide (***bócio***) também seja encontrado no hipotireoidismo (ver Figura 11.23 para um exemplo extremo). Para interpretar as provas de função da tireoide apresentadas no Quadro 19.1, primeiro é necessário revisar o controle da síntese e da liberação do hormônio da tireoide (ver Figuras 11.21 e 11.22).

Existem dois hormônios da tireoide circulantes – tiroxina (T_4) e tri-idotironina (T_3). Embora T_4 seja o principal produto secretado pela glândula tireoide, T_3 é mais potente e ativamente produzida nos tecidos-alvo com a remoção de um iodo de T_4. Contudo, por questões práticas, T_4 é a forma do hormônio da tireoide medido rotineiramente em situações clínicas. A liberação de T_4 pela glândula tireoide é normalmente controlada pelo hormônio tireoestimulante (TSH), secretado pela adeno-hipófise. A ligação do TSH a seu receptor de membrana plasmática acoplado a proteína G ativa a adenililciclase e a formação de cAMP, que então estimula a proteinoquinase dependente de cAMP (ver Figura 5.6). Como a maioria dos hormônios tróficos da adeno-hipófise, a elevação dos níveis de TSH não estimula apenas a atividade da glândula tireoide, mas, quando mantida, estimula seu crescimento. Como ocorre com a maioria dos sistemas de hormônio-alvo da adeno-hipófise, o hormônio da glândula-alvo (T_4) inibe a liberação do hormônio da hipófise que o controla (nesse caso, TSH) via *feedback* negativo (ver Figura 11.22).

Existem vários motivos para explicar por que a glândula tireoide, nessa paciente, estaria produzindo hormônio demais, levando a tireotoxicose. A condição mais comum a se observar aqui é chamada de ***doença de Graves***. Nessa condição, a glândula tireoide é estimulada por anticorpos que ativam o receptor para TSH na célula folicular da tireoide (**Figura 19.2**). Portanto, esses anticorpos estimulantes do receptor de TSH mimetizam a ação desse hormônio, mas são diferentes do TSH autêntico da adeno-hipófise. Essas ***imunoglobulinas tireoestimulantes*** (***TSI***) são características de um distúrbio autoimune no qual o paciente produz anticorpos que se ligam a uma ou mais proteínas expressas nos seus próprios tecidos (ver Quadro 18.10). A causa exata para um aumento nas TSI nos pacientes em geral é desconhecida. As TSI são produzidas pelos linfócitos B que, além de residir nos linfonodos, podem se infiltrar na glândula tireoide na doença de Graves. No Capítulo 9 (seção 9.7), você aprendeu sobre uma doença chamada miastenia *gravis*, na qual os autoanticorpos se ligam e destroem o receptor nicotínico da acetilcolina na junção neuromuscular. Isso é típico das reações antígeno–anticorpo, nas quais os antígenos são removidos do corpo (ver Capítulo 18). Na doença de Graves, entretanto, os autoanticorpos são muito incomuns, não apenas por reconhecerem e se ligarem ao receptor de TSH nas células foliculares, mas também porque essa ligação *estimula*, em vez de destruir, o receptor. Portanto, as TSI estimulam a glândula tireoide a sintetizar e secretar T_4 e T_3 em excesso, independentemente do TSH. Seria previsível que o aumento em T_4 e T_3 suprimisse a secreção de TSH pela adeno-hipófise por meio de *feedback* negativo, o que está em conformidade com a baixa concentração sérica de TSH medida no sangue da paciente. O aumento dos níveis séricos de T_4 e T_3 também suprimiria a síntese e a liberação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) pelo hipotálamo via *feedback* negativo. (As concentrações séricas de TRH não são determinadas em tais situações porque ele é secretado diretamente na circulação porta hipotálamo-hipofisária. A quantidade real de TRH do hipotálamo que alcança a circulação sistêmica é pequena demais para que sua medida a partir de uma amostra de sangue de uma veia periférica seja útil.)

As concentrações de T_4 total e livre (não ligado a proteínas plasmáticas) no sangue dessa paciente estão elevadas, confirmando o diagnóstico de hipertireoidismo. A medida de T_4 livre é útil porque a maior parte do hormônio da tireoide circulante no sangue está ligada a proteínas plasmáticas, então medir T_4 sérica que não está ligado a proteínas plasmáticas comprova que existe um aumento na quantidade de T_4 biologicamente ativa. O TSH suprimido confirma que T_4 está elevada independentemente da estimulação da adeno-hipófise. Essa supressão do TSH sérico, como em nossa paciente, é uma das características da doença de Graves. A medida da concentração sérica de TSH é usada como teste de triagem para muitos distúrbios da glândula tireoide. Embora as concentrações de TSI possam ser medidas no soro de alguns pacientes, esse teste frequentemente não é necessário, porque o diagnóstico da doença de Graves é o mais provável, considerando que ela provoca a maioria das causas de hipertireoidismo. Não foi necessário medir as TSI em nossa paciente.

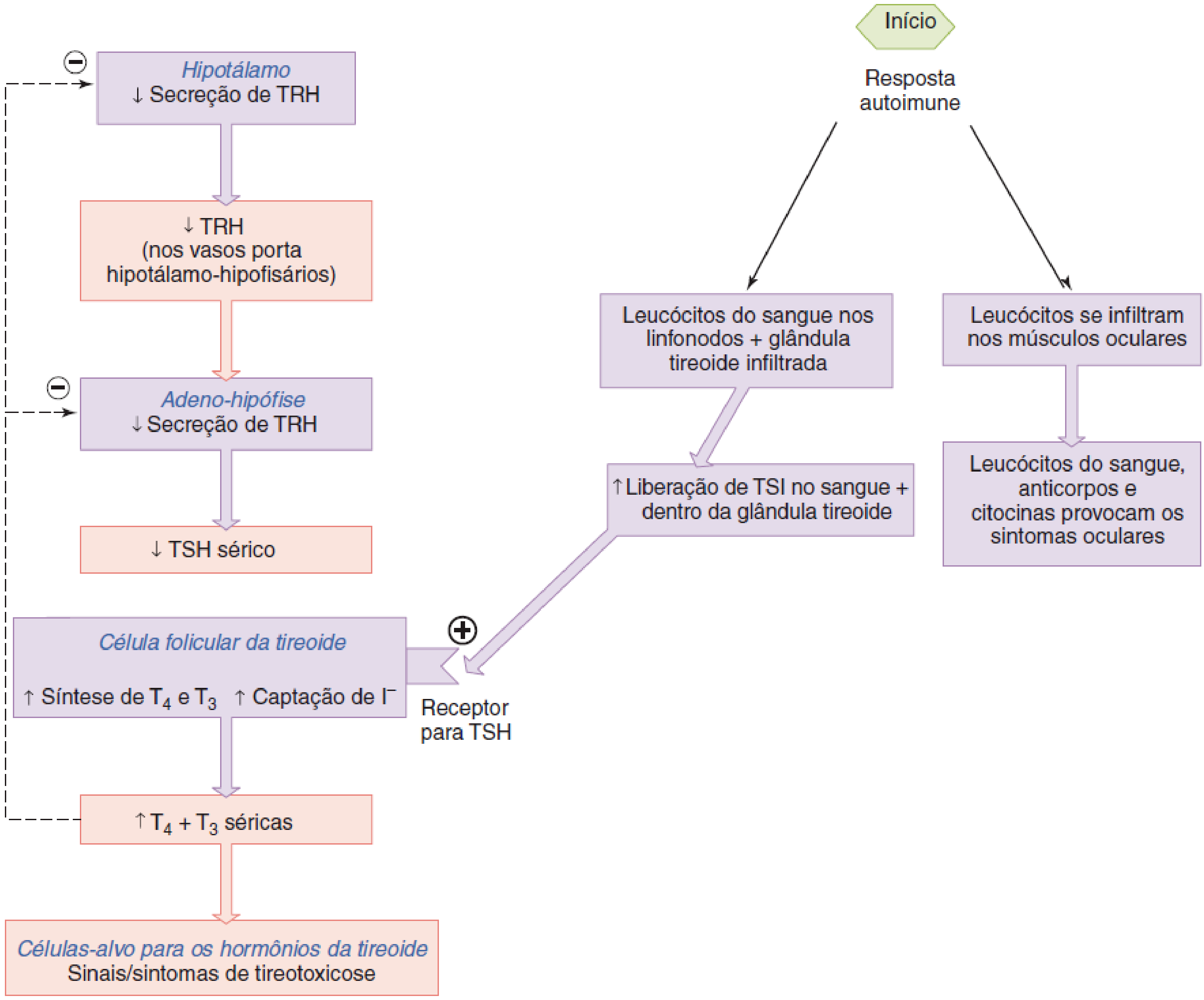


Figura 19.2 Estimulação da liberação dos hormônios da tireoide (T_4 e T_3) pela produção autoimune de imunoglobulinas tireoestimulantes (TSI) e a resultante supressão da liberação de TSH via inibição do *feedback* negativo. Repare que os sintomas dos olhos são causados pela resposta autoimune, não pelo aumento nos hormônios da tireoide.

Embora a doença de Graves seja, sem dúvida, o diagnóstico mais provável, o médico pediu alguns testes adicionais para descartar outras possíveis causas para os sinais/sintomas. Os eletrólitos séricos foram medidos, porque são importantes na geração e na manutenção dos potenciais de membrana (Figuras 6.21 e 6.13) e suas anormalidades podem provocar fraqueza e palpitações. O cálcio sérico e o paratormônio (PTH) também foram medidos, porque a fraqueza é um achado comum no hiperparatireoidismo primário (Capítulo 11, Seção F). A glicose sérica e o pH normais durante o jejum indicaram que provavelmente o diabetes melito não era a causa da fraqueza e da fadiga da paciente. A concentração de prolactina normal indicava que ela não apresentava hiperprolactinemia, que pode provocar anormalidades no ciclo menstrual e distúrbios visuais (ver Capítulo 17, Estudo de Caso Clínico).

19.5 Integração fisiológica

As doenças da tireoide são comuns. Até 10% das mulheres desenvolverão hiper- ou hipotireoidismo em torno de 60 a 65 anos. O hormônio da tireoide tem uma grande faixa de efeitos em todo o corpo, pelo que é extremamente útil a compreensão de todos os sistemas orgânicos para compreender os sintomas da doença da tireoide.

Um dos principais efeitos do hormônio da tireoide é calorigênico – aumenta a taxa metabólica basal (TMB). Esse aumento na taxa metabólica é causado pela ativação dos receptores intracelulares do hormônio da tireoide (ver Figura 5.4) que são expressos nas células em todo o corpo. Isso leva a uma expressão aumentada das Na^+/K^+ ATPases assim como a síntese de outras proteínas celulares envolvidas em fosforilação oxidativa, consumo de oxigênio e taxa metabólica em muitos tecidos (ver Figuras 3.44 a 3.46). O aumento resultante na produção de calor por nossa paciente explica o calor e a umidade da sua pele e sua intolerância ao calor. Também explica por que, apesar de comer mais, ela está perdendo peso, já que está queimando mais combustível do que está ingerindo.

É provável que nervosismo, irritabilidade e oscilações emocionais se devam aos efeitos do hormônio da tireoide sobre o sistema nervoso central, embora o mecanismo celular exato desse fenômeno não seja bem-compreendido. Parece que os sintomas

também se devem a uma sensibilidade maior, dentro do sistema nervoso central, às catecolaminas circulantes. A provável causa da fraqueza muscular é o aumento induzido pelo hormônio da tireoide no *turnover* da proteína muscular, nas trocas metabólicas locais e na perda de massa muscular. Apesar disso, parece que o aumento na taxa de contração e relaxamento muscular contribui para os reflexos hiperativos observados em nossa paciente. A glicose sanguínea normal no jejum descarta o diabetes melito como uma causa de sua fraqueza muscular.

Sua glândula tireoide está aumentada porque as TSI estão mimetizando as ações do TSH para estimular o crescimento da glândula. A tireoide aumentada com maior atividade metabólica explica por que foi ouvido um sussurro sobre a glândula. Ela tem alto fluxo sanguíneo por grama de tecido mesmo nos indivíduos normais. O aumento da função da tireoide na doença de Graves resulta em aumento significativo do fluxo sanguíneo para a tireoide, sendo possível auscultar com um estetoscópio durante a sístole em alguns pacientes.

A pressão sistólica e a frequência cardíaca aumentadas podem ser explicadas de várias formas. Em primeiro lugar, existem efeitos diretos dos hormônios da tireoide sobre o coração, como aumento na transcrição dos genes da miosina. Em segundo, como descrito na Seção 11.11 do Capítulo 11, o hormônio da tireoide tem efeitos permissivos para potencializar os efeitos das catecolaminas sobre o sistema cardiovascular. Por fim, uma pequena redução na pressão diastólica pode ser o resultado da vasodilatação arteriolar e da resistência periférica total reduzida em resposta a maior temperatura corporal e concentrações de metabólitos (ver Figura 12.54).

O aumento do hormônio da tireoide pode inibir diretamente a liberação das gonadotrofinas FSH e LH pela hipófise, em particular no meio do ciclo menstrual, quando a oscilação de LH e FSH estimula a ovulação. Isso pode levar à redução na liberação dos esteroides das gônadas pelos ovários, a um padrão irregular ou perda completa dos períodos menstruais e à ausência de ovulação. Isso também explica as concentrações menores de estrógeno sérico no meio do ciclo menstrual da nossa paciente.

Os achados dos olhos estão entre os mais impressionantes em muitos pacientes com a doença de Graves (ver Figura 19.1). A proptose (protrusão do globo ocular) ocorre por causa do componente autoimune da doença, não por um efeito direto do hormônio da tireoide. Essa hipótese é embasada pelo fato de que a proptose pode ocorrer antes do desenvolvimento do hipertireoidismo, e a terapia com hormônio da tireoide em excesso para hipotireoidismo não provoca proptose. Além disso, essa condição é causada pela infiltração dos músculos extraoculares por leucócitos do sangue, não pelas TSI. Essas células liberam substâncias químicas que resultam na inflamação (ver Figura 19.1 e Figura 7.35), fazendo com que os músculos inchem e forçando o globo ocular para frente. Às vezes, músculos específicos do olho são mais afetados do que outros, o que explica a visão dupla de nossa paciente quando ela olha para um lado.

19.6 Terapia

O componente mais importante do tratamento é reduzir as concentrações do hormônio da tireoide. Existem três abordagens para conseguir essa redução. A remoção da glândula tireoide é a mais óbvia, mas atualmente é a abordagem menos usada. Remover uma grande glândula tireoide hiperativa tem risco cirúrgico e, em geral, não é feito se não for absolutamente necessário. Os fármacos ***metimazol*** e ***propiltiouracila*** podem ser usados, porque bloqueiam a síntese do hormônio da tireoide ao reduzir a organificação – ou seja, a oxidação e subsequente ligação do iodeto a resíduos de tirosina na molécula tiroglobulina coloidal (ver Figura 11.21). Embora esses fármacos sejam efetivos em alguns pacientes, às vezes eles perdem a efetividade, podem ter efeitos colaterais e não fornecem uma cura definitiva e permanente.

Nos EUA, uma abordagem comum é um tratamento mais permanente, não cirúrgico. Envolve a destruição parcial da glândula tireoide com uma elevada dose de ***iodo radioativo*** administrado por via oral. Lembre-se de que o iodeto (ânion ativo do iodo) é um componente crítico do hormônio da tireoide e que a glândula tem um mecanismo para sequestrar o iodeto pelo transporte ativo secundário do sangue para a célula folicular (ver Figura 11.21). O iodeto radioativo é sequestrado pela tireoide; a emissão local de decaimento radioativo destrói a maior parte da glândula tireoide com o tempo. Entretanto, o procedimento não funciona da mesma forma em todas as pessoas. Na verdade, alguns pacientes têm uma parte tão grande de sua glândula tireoide destruída que desenvolvem hipotireoidismo permanente. Tais pessoas devem ingerir comprimidos de T_4 pelo resto de suas vidas para manter os hormônios da tireoide dentro da faixa normal.

A curto prazo, enquanto esperam que os tratamentos funcionem, os pacientes se beneficiam com o tratamento com bloqueadores do receptor beta-adrenérgico (ver Quadro 12.11) para reduzir os efeitos da sensibilidade aumentada às catecolaminas circulantes. Esse efeito ajuda a controlar palpitações e frequência cardíaca aumentada, além de alguns outros sintomas, como nervosismo e tremores. Uma vez que a proptose não é causada pelo aumento de T_4, seu tratamento pode ser obtido, se necessário, com fármacos anti-inflamatórios, como glicocorticoides, cirurgia ou radioterapia dos músculos dos olhos.

Com o tratamento adequado, em geral, os pacientes melhoram ao longo do tempo, com a maioria dos sintomas solucionados (se não todos). Nossa paciente foi tratada com iodo radioativo e seus sintomas desapareceram lentamente nos meses seguintes.

SEÇÃO A | RESUMO

Apresentação do caso

I. Seus sintomas eram nervosismo, palpitações, sensação de calor em uma sala fria e significativa perda de peso apesar de ingerir mais alimentos.

Exame físico

I. Sua pressão arterial sistólica está aumentada e sua pressão diastólica está reduzida. Sua frequência cardíaca em repouso é 100 bpm.
II. Tem uma glândula tireoide aumentada (bócio) e protrusão do globo ocular (proptose).
III. Tem reflexos patelares hiperativos e suas mãos tremem.

Exames laboratoriais

I. Apresenta hormônio da tireoide aumentado e hormônio tireoestimulante reduzido no sangue.

Diagnóstico

I. Recebeu o diagnóstico de hipertireoidismo (atividade excessiva do hormônio da tireoide).
II. O hipertireoidismo em geral é causado pela doença de Graves – uma doença autoimune.

Integração fisiológica

I. A produção autoimune de imunoglobulinas tireoestimulantes (TSI) estimula a glândula tireoide a produzir hormônio demais e aumentar. O hormônio da tireoide em excesso suprime a liberação do hormônio tireoestimulante pela adeno-hipófise.
II. A infiltração dos músculos que controlam o movimento dos olhos por leucócitos do sangue resulta em inflamação e proptose.
III. O hormônio da tireoide aumentado no sangue leva a aumento na sensibilidade às catecolaminas, resultando em elevação da pressão arterial sistólica e na frequência cardíaca.
IV. O hormônio da tireoide aumentado eleva a taxa metabólica em vários tecidos. Esse fenômeno provoca intolerância ao calor, reflexos hiperativos e discreta redução da pressão arterial diastólica.

Terapia

I. As três terapias possíveis incluem administração de iodo radioativo para destruir parte da glândula tireoide, fármacos que bloqueiam a síntese do hormônio ou a remoção cirúrgica da glândula.

SEÇÃO A | TERMOS CLíNICOS

19.1 Apresentação do caso

Palpitações

19.2 Exame físico

Diplopia
Exoftalmia
Proptose
Sopro
Taquicardia
Taquipneia

19.4 Diagnóstico

Bócio
Doença de Graves
Hipertireoidismo
Imunoglobulinas tireoestimulantes (TSI)
Tireotoxicose

19.6 Terapia

Metimazol
Propiltiouracila
Iodo radioativo

Seção B ■ Estudo de Caso de um Homem com Dor no Peito após uma Longa Viagem de Avião

19.7 Apresentação do caso

Um homem de 50 anos obeso retornou de suas férias no Havaí. Pegou um voo de 8 horas durante as quais se sentou perto da janela e não se levantou do assento. No táxi, a caminho de casa, começou a sentir dor torácica e dispneia (falta de ar), frequência respiratória aumentada e náuseas. Ao pensar que estava tendo um ***infarto do miocárdio***, pediu ao taxista que o levasse para o hospital mais perto.

19.8 Exame físico

Um exame do paciente na emergência do hospital indica que ele tem uma forte e lancinante dor no peito e está ansioso e chateado, com falta de ar e sobrepeso. Ele tem 1,73 m de altura e pesa 136 kg. O enfermeiro da emergência faz um eletrocardiograma (ECG) inicialmente para descartar a possibilidade de infarto do miocárdio. O ECG mostra aumento da frequência cardíaca (105 bpm), mas não mudanças consistentes com um infarto do miocárdio ou com insuficiência ventricular esquerda.

Reflita e revise 7

- Quais são os principais fatores que controlam a frequência cardíaca? (Ver Figura 12.26.) Algum deles pode explicar a frequência cardíaca aumentada em nosso paciente?
- Como a lesão no coração pode ser detectada em um ECG? (Ver Figuras 12.18 e 12.19 para uma discussão geral sobre ECG.)

Foi feita radiografia do tórax em uma tentativa para determinar a causa da dor torácica e da dispneia do paciente. Os resultados não indicam anormalidades como pneumonia ou colapso dos lobos do pulmão (***atelectasia***).

19.9 Exames laboratoriais

Com base na história e nos sintomas do paciente, o médico coletou uma amostra do sangue arterial para medir os níveis de oxigênio, dióxido de carbono, bicarbonato, íons hidrogênio (pH) e hemoglobina. Os achados estão apresentados no **Quadro 19.2**.

Reflita e revise 8

- Qual é a causa da mudança no pH arterial em nosso paciente? (Ver Quadro 14.8.)

Os resultados desses exames revelam que o paciente tem hipoxia hipóxica (hipoxemia), como indicado pela P_{O_2} arterial baixa, e está hiperventilando, levando a alcalose respiratória (ver Figura 13.22), como indicado pela baixa P_{CO_2} e pelo bicarbonato, além de pH arterial elevado. A concentração normal de hemoglobina indica que o paciente não está anêmico.

Reflita e revise 9

- Quais são as possíveis causas de hipoxemia? (Ver Quadro 13.10)
- Quais são os dois principais tipos de alcalose? (Ver Quadro 14.8)
- Como sabemos se a alcalose em nosso paciente era aguda (de origem recente, a curto prazo)? (Ver Quadro 14.8).

O paciente recebeu 100% de oxigênio para respirar por meio de uma máscara sobre boca e nariz. Essa ventilação resultou em elevação da P_{CO_2} arterial para 205 mmHg, discreta elevação da P_{CO_2} arterial para 32 mmHg e discreta redução no pH arterial para 7,48. A resposta normal ao respirar 100% de oxigênio em uma pessoa saudável é elevação da P_{CO_2} arterial para mais de 600 mmHg, sem mudança da P_{CO_2} arterial nem do pH.

Reflita e revise 10

- Explique por que o aumento na P_{O_2} arterial com oxigênio suplementar provocou as mudanças observadas na P_{CO_2} arterial e no pH (ver Figuras 13.35 e 13.40).

19.10 Diagnóstico

Como foi descartado o infarto do miocárdio, o médico suspeitou que o paciente tivesse ***embolia pulmonar***. Uma ***embolia*** é um bloqueio do fluxo de sangue em decorrência de obstrução em um vaso sanguíneo. Em geral, é causada por um coágulo de sangue – um ***trombo*** – nas artérias/arteríolas pulmonares. Esses coágulos surgem a partir de coágulos maiores nas veias das pernas.

Quadro 19.2 **Resultados de gasometria arterial, bicarbonato e hemoglobina no sangue enquanto o paciente respira ar ambiente.**

Medida do sangue	Resultado	Faixa normal
P_{O_2} arterial	60 mmHg	80 a 100 mmHg

P_{CO_2} arterial	30 mmHg	35 a 45 mmHg
pH arterial	7,50	7,38 a 7,45
Bicarbonato	22 mmol/ℓ	23 a 27 mmol/ℓ
Hemoglobina	15 g/dℓ	12 a 16 g/dℓ

Para confirmar seu diagnóstico, o médico solicita uma ***cintigrafia de ventilação–perfusão***, que é a combinação de duas cintigrafias diferentes. Na cintigrafia de ventilação, o paciente inala um pouco de gás radioativo. São usados dispositivos especiais para imagem torácica para detectar as moléculas radioativas inaladas e visualizar quais partes do pulmão estão adequadamente ventiladas. As áreas malventiladas do pulmão conterão menos gás radioativo. Na cintigrafia de perfusão, uma pequena quantidade de albumina, proteína plasmática natural, marcada com um rastreador radioativo, é injetada em uma veia. À medida que a proteína radioativa entra na circulação pulmonar, sua distribuição pelo pulmão pode ser registrada em imagem. Esse procedimento permite que o médico determine se partes dos pulmões estão recebendo menos do que sua quota normal de fluxo do sangue, porque as áreas pouco perfundidas dos pulmões terão menos albumina radioativa. A cintigrafia de ventilação foi normal, mas a de perfusão mostrou anormalidades. A **Figura 19.3** exibe os resultados da cintigrafia de perfusão, demonstrando reduções drásticas nas regiões específicas do pulmão. Esses resultados apoiam o diagnóstico médico de vários êmbolos pulmonares.

Vários materiais podem ocluir os vasos de sangue arterial pulmonar, incluindo ar, gordura, corpos estranhos, ovos de parasita e células tumorais. O êmbolo mais comum é um trombo que pode teoricamente vir de uma veia de maior calibre, mas em geral vem de veias profundas dos músculos das panturrilhas (***trombose de veia profunda***). O fato de que nosso paciente ficou sentado em um voo de 8 horas sem se deslocar aumentou muito as chances da formação de trombose de veia profunda na perna. Isso porque, sem as contrações do músculo esquelético, o sangue não é empurrado de volta adequadamente das pernas para o coração (ver Figura 12.48). Isso permite que o sangue se acumule nas veias das pernas, o que aumenta a chance de formação de coágulos por vários mecanismos, incluindo a ativação endotelial que leva à liberação de moléculas pró-coagulantes. Após a cintigrafia com perfusão anormal do pulmão, foi feito um exame de ultrassom das pernas para confirmar se existiam coágulos nas veias das pernas. Os resultados mostraram um grande coágulo nas veias femoral e poplítea na perda direita.

A embolia pulmonar é um resultado comum e potencialmente fatal da trombose de veia profunda. Na verdade, ambas podem ser consideradas parte de uma síndrome, a qual pode provocar mais de 200.000 mortes todos os anos nos EUA. A maioria dos casos não é diagnosticada senão após a morte (exame pós-morte), porque os sintomas inicialmente são suaves ou porque a síndrome não é diagnosticada corretamente. A maioria dos pequenos coágulos que se formam nas pequenas veias na panturrilha das extremidades inferiores das pernas fica fixa no local, associada com o revestimento da veia, e não causa sintomas. Entretanto, se um coágulo aumenta e migra para veias maiores, por exemplo as veias femoral e poplítea, como em nosso paciente, pode se romper e migrar para a veia cava, via átrio direito e ventrículo direito, e para a circulação pulmonar arterial, onde fica alojado (ver Figura 12.5 para uma visão geral do sistema circulatório). Quando isso acontece, o fluxo sanguíneo é reduzido ou interrompido a um ou mais grandes segmentos do pulmão.

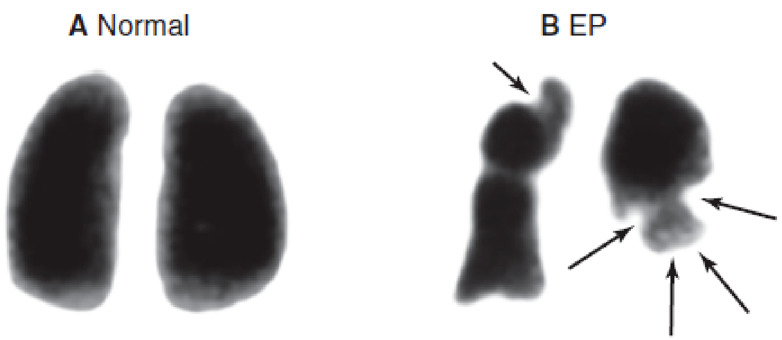


Figura 19.3 Embolia pulmonar (EP) a partir de uma trombose de veia profunda apresentada em uma cintigrafia por perfusão pulmonar (posterior) com albumina radiomarcada. Esse procedimento visualiza a distribuição do fluxo de sangue por toda a árvore vascular pulmonar. **A.** Cintigrafia de perfusão normal. **B.** Estão apresentados múltiplos defeitos de perfusão (setas).

Reflita e revise 11

- Por que as reduções regionais no fluxo sanguíneo pulmonar levam à hipoxemia? (Ver Figura 13.24 e Quadro 13.10.)

Felizmente, esses coágulos são muito grandes para passar da circulação pulmonar para a circulação sistêmica. Quando os coágulos se formam na circulação sistêmica, podem obstruir artérias e arteríolas, privando órgãos vitais de oxigênio e nutrientes, e evitando a remoção dos resíduos tóxicos. Se isso ocorre na circulação arterial cerebral, pode levar a um acidente vascular cerebral. Se ocorre nas artérias coronárias, pode levar a um infarto do miocárdio (ver Seção 12.22 do Capítulo 12).

19.11 Integração fisiológica

A ocorrência de hipoxemia e hiperventilação (causa da alcalose respiratória aguda), a anamnese e os sintomas sugerem que o paciente está sofrendo de uma queda aguda do fluxo sanguíneo pulmonar em algumas partes do pulmão. Lembre-se de que a hiperventilação é definida como redução da razão entre a produção de CO_2 e a ventilação alveolar (ver Figura 13.22). Ou seja, se a produção de CO_2 do corpo inteiro fica a mesma e a ventilação alveolar aumenta, como em nosso paciente, a P_{CO_2} arterial reduzirá, resultando em elevação do pH arterial. A redução aguda no fluxo sanguíneo pulmonar em algumas regiões do pulmão resulta em desigualdade significativa da ventilação–perfusão (ver Quadro 13.10). A hiperventilação ocorre em parte por causa da leve hipoxemia, uma vez que a P_{CO_2} arterial de 60 mmHg de nosso paciente, embora baixa, está no nível limiar de oxigênio que estimula os quimiorreceptores periféricos (ver Figuras 13.33 e 13.34). Outras causas de hiperventilação podem ser ansiedade e dor, que também podem explicar a frequência cardíaca aumentada do paciente na emergência.

A desigualdade da ventilação–perfusão significa que o paciente está ventilando áreas do pulmão onde o sangue não está fluindo, levando a maior espaço morto alveolar (ver Figura 13.19). O sangue que é desviado para outras regiões vizinhas do pulmão leva a uma redução local na proporção de ventilação para perfusão (desvio fisiológico). Isso resulta em um sangue mais desoxigenado se misturando com o sangue oxigenado das áreas não afetadas do pulmão, diminuindo o teor total de oxigênio do sangue na veia pulmonar. Lembre-se de que a interrupção do delicado equilíbrio entre ventilação e perfusão regionais pelo pulmão resulta em insuficiência para oxigenar totalmente o sangue que sai do pulmão. Além disso, a hipoxia dentro da circulação pulmonar leva a vasoconstrição das arteríolas nos pulmões e aumento na pressão arterial pulmonar (ver Figura 13.24).

Sabemos que a hiperventilação foi um problema agudo e não duradouro porque o pH arterial ainda estava alcalino em virtude da redução na P_{CO_2}, o que indica que os rins não tiveram tempo para responder à mudança no pH com a excreção aumentada de bicarbonato na urina (ver Quadro 14.7). Quando o rim tem tempo para compensar, a condição é chamada de alcalose respiratória com compensação metabólica.

Por que a embolia pulmonar provoca uma redução na P_{CO_2} arterial, mas não aumentou, e de fato, reduziu a P_{CO_2} arterial? Lembre-se de que, no Capítulo 13, dissemos que a relação entre a pressão parcial e o conteúdo é sigmoide para oxigênio, mas relativamente linear para CO_2. Por causa do platô de teor de O_2 à medida que a P_{CO_2} aumenta acima de 60 mmHg (ver Figura 13.26), o aumento do O_2 alveolar nas regiões supraventiladas do pulmão não aumenta de forma significativa o teor de O_2 do sangue que deixa aquela região. Portanto, embora a hiperventilação aumente o O_2 em alguns alvéolos, não compensa a redução significativa no teor de O_2 em alguns capilares pulmonares graças a desigualdades da ventilação–perfusão. A ventilação aumentada pode reduzir o teor de CO_2 no sangue por causa da linearidade da relação entre P_{CO_2} e o teor de CO_2 do sangue. O efeito geral líquido é alcalose respiratória aguda em virtude de P_{CO_2} arterial reduzida. É interessante que a hipoxemia possa ser parcialmente superada se o paciente respirar gás rico em oxigênio porque, embora ventilação e perfusão não estejam combinando muito bem, não existe um extravasamento completo do sangue nos pulmões. O aumento na P_{CO_2} alveolar ainda pode aumentar a oxigenação de algumas áreas do pulmão com incompatibilidade ventilação–perfusão, pelo menos, em alguma extensão. A P_{CO_2} arterial pode ter aumentado um pouco, bem como o pH pode ter reduzido um pouco com O_2 suplementar, porque a P_{CO_2} arterial aumentada reduziu a estimulação periférica de quimiorreceptor, e o grau de hiperventilação diminuiu (ver Figura 13.34).

A queixa inicial de nosso paciente era dor torácica, o que o fez cogitar um infarto do miocárdio. Na verdade, ele teve sorte de ter essa dor, pois ela fez com que ele procurasse uma emergência, o que pode ter salvado sua vida. Embora os motivos exatos para a dor torácica na embolia pulmonar não estejam claros, uma possibilidade é que os coágulos resultem em um aumento agudo na pressão arterial pulmonar, o que pode resultar em dor.

Por que esse homem teve uma embolia pulmonar? Vários fatores de risco para o desenvolvimento de trombose de veia profunda podem resultar na embolia pulmonar. Ficar muito tempo sentado causa um acúmulo estagnado de sangue nas partes inferiores das pernas (ver Figuras 12.48 e 12.63). Por isso, é altamente recomendado evitar ficar sentado por longos períodos. Até sentar na frente do computador por algumas horas não é recomendável. A contração dos músculos esqueléticos da perna comprime suas veias, o que resulta em um esvaziamento intermitente das veias, reduzindo a chance de formação de coágulo. A obesidade também aumentou o risco de trombose de veia profunda em nosso paciente ao aumentar mais o acúmulo de sangue nas veias (em virtude de obstrução da corrente venosa e enfraquecimento das válvulas venosas), aumentando também a quantidade de alguns fatores de coagulação no sangue e mudando a função das plaquetas.

Vários defeitos genéticos também podem levar a uma tendência maior para a formação de coágulos, uma condição chamada ***hipercoagulabilidade***. O mais comum é a resistência à proteína C ativada (ver Figura 12.76), que pode ocorrer em até 3% dos adultos saudáveis nos EUA. Na verdade, nosso paciente foi testado, e foi descoberto que ele tem essa resistência. Portanto, é provável que a combinação de obesidade, ficar sentado por um período prolongado e hipercoagulabilidade seja a causa da trombose de veia profunda e da embolia pulmonar em nosso paciente.

19.12 Terapia

Assim que foi feito o diagnóstico de embolia pulmonar, nosso paciente iniciou imediatamente heparina intravenosa e ***ativador de plasminogênio tecidual recombinante* (*rec-tPA*)**. A heparina é um fator anticoagulante que contrabalança a hipercoagulabilidade. rec-tPA é uma forma sintética de uma molécula natural que ajuda a dissolver coágulos. A cintigrafia de ventilação–perfusão foi

repetida alguns dias depois, e o fluxo sanguíneo do pulmão estava quase normal. O oxigênio suplementar foi reduzido nesse período e interrompido quando os gases no sangue normalizaram-se.

Considerando que esse paciente tem uma causa hereditária de hipercoagulabilidade, ele tem maior probabilidade de ter outra trombose de veia profunda e até embolia pulmonar no futuro próximo. Também é possível que alguns de seus familiares tenham o mesmo defeito, pelo que devem ser testados e orientados adequadamente. Nosso paciente recebeu alta e continuou a usar anticoagulantes orais por 6 meses (ver descrição dos fármacos anticoagulantes na Seção 12.26 do Capítulo 12) e foi ativamente acompanhado por seu médico. Ele foi incentivado a perder peso, porque a obesidade aumenta o risco de ocorrer novamente a trombose de veia profunda. Alguns médicos defendem a terapia anticoagulante por toda a vida para um paciente como o nosso.

SEÇÃO B | RESUMO

Apresentação do caso

I. Um homem com dor torácica e dispneia após um voo de 8 horas.

Exame físico

I. Frequência cardíaca aumentada, mas ECG não mostrando indício de infarto do miocárdio.
II. Radiografia de tórax praticamente normal.

Exames laboratoriais

I. Está hipoxêmico e tem alcalose respiratória aguda.

Diagnóstico

I. Sua cintigrafia de ventilação–perfusão mostra indícios de embolia pulmonar (bloqueio de fluxo sanguíneo pulmonar).
II. A ultrassonografia dos membros inferiores mostrou uma trombose de veia profunda.
III. Um coágulo formado nas veias de suas pernas porque ficou sentado por um longo período. Além disso, há indícios de que ele tenha um distúrbio genético da coagulação. O coágulo migrou para o pulmão, provocando êmbolo pulmonar.

Integração fisiológica

I. A hipoxemia é causada por uma interrupção drástica do equilíbrio regional entre ventilação e perfusão no pulmão.
II. A hiperventilação causada por ansiedade e dor, assim como pela hipoxemia, provocou alcalose respiratória aguda.

Terapia

I. O tratamento é direcionado para anticoagulação com heparina (para evitar a formação de coágulos) e ativador de plasminogênio tecidual recombinante (para dissolver os coágulos).
II. É recomendada a terapia anticoagulante a longo prazo.

SEÇÃO B | TERMOS CLíNICOS

19.7 Apresentação do caso

Infarto do miocárdio

19.8 Exame físico

Atelectasia

19.10 Diagnóstico

Cintigrafia de ventilação–perfusão
Embolia
Embolia pulmonar
Trombo
Trombose de veia profunda

19.11 Integração fisiológica

Hipercoagulabilidade

19.12 Terapia

Ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rec-tPA)

19.13 Apresentação do caso

Um estudante universitário de 21 anos, com boa saúde, e seus colegas estavam fazendo canoagem na imensidão do Alasca quando ele sentiu uma dor abdominal aguda. Pensando se teria comido peixe malcozido ou estirado um músculo enquanto remava, ele parou para descansar por um dia, mas a dor se intensificou de forma constante. Ele começou a tremer e sentir muito frio, embora fosse um dia quente. Esses sintomas pioraram durante as 36 horas que ele levou para remar até o posto avançado e ser transportado de avião para o centro médico mais próximo.

Reflita e revise 12

- Com base no seu conhecimento do controle homeostático da temperatura corporal, por que esse jovem homem sentiu frio apesar de ser um dia quente? (Ver Figuras 16.17 a 16.19.)

19.14 Exame físico

Ao chegar na emergência do hospital, o jovem homem está confuso e alternando o entre os estados consciente e inconsciente. Sua temperatura corporal é 39,2°C (a faixa normal seria 36,5 a 37,5°C), a frequência cardíaca é 140 bpm (a faixa normal seria 65 a 85), a frequência respiratória é 34 incursões/minuto (o normal é cerca de 12) e pressão arterial 84/44 mmHg (o normal para um homem é cerca de 120/80). O paciente está respirando fundo e seus pulmões estão limpos ao serem auscultados com um estetoscópio. Seu abdome está rígido e extremamente sensível quando pressionado de leve, em especial no quadrante inferior direito. Ao serem questionados, seus amigos afirmam que ele não urinou nas últimas 24 horas. Assim, um tubo oco, chamado ***cateter***, é inserido pela uretra até a bexiga para coletar sua urina. Um volume pequeno anormal de urina (10 mℓ) é coletado pelo cateter (ver Figura 14.28 para uma revisão do controle da taxa de excreção renal e de produção de urina).

Reflita e revise 13

- Quais mecanismos ligam a pressão arterial sistêmica baixa nesse paciente à baixa produção de urina? (Ver Figura 14.22.)
- Quais órgãos estão localizados no quadrante inferior direito da cavidade abdominal? (Ver Figuras 15.1 e 15.35.)

19.15 Exames laboratoriais

Foram feitas medidas adicionais e os resultados estão apresentados no **Quadro 19.3**.

Reflita e revise 14

- Explique a relação entre os valores de P_{CO_2} e pH. Por que seu bicarbonato arterial está tão baixo? (Ver Quadro 14.8)
- Quais são as funções dos leucócitos do sangue? Qual pode ser a causa dos valores anormais nesse paciente? (Ver Figura 12.2 e Quadro 18.1.)
- Quais processos metabólicos produzem lactato (ácido láctico)? Sob que circunstâncias a produção de lactato estaria acima do normal? (Ver Figuras 3.41 e 3.42.)
- Quais são os efeitos do aumento no lactato sobre a ventilação alveolar? (Ver Figura 13.38.)
- Por que a concentração de creatinina no sangue aumentou? (Ver Seção 14.4 do Capítulo 14).

19.16 Diagnóstico

Um cateter foi inserido em uma veia do braço para iniciar uma infusão intravenosa de salina isotônica (NaCl). Foram adicionados antibióticos na salina para tratar a aparente infecção. Foi feita ***tomografia computadorizada*** (***TC***), a qual revelou apêndice inflamado (**Figura 19.4**). O paciente é internado na unidade de terapia intensiva (UTI) para reposição contínua de líquido intravenoso, monitoramento fisiológico e inserção de cateteres adicionais que podem ser usados para medir as pressões arterial e atrial direita.

Quadro 19.3 Resultados laboratoriais iniciais com o paciente respirando ar ambiente.

Medida no sangue*	Resultado	Faixa normal
Leucócitos do sangue	$25{,}0 \times 10^3$/mm^3	4,3 a $10{,}8 \times 10^3$/mm^3
P_{O_2} arterial	90 mmHg	80 a 100 mmHg

P_{CO_2} arterial	28 mmHg	35 a 45 mmHg
pH arterial	7,25	7,38 a 7,45
Bicarbonato arterial	13 mmol/ℓ	23 a 27 mmol/ℓ
Lactato	8,0 mmol/ℓ	0,5 a 2,2 mmol/ℓ
Glicose	90 mg/dℓ	70 a 110 mg/dℓ
Creatinina	2,2 mg/dℓ	0,8 a 1,4 mg/dℓ

*Na verdade, essas medidas foram feitas no soro ou plasma derivados do sangue.

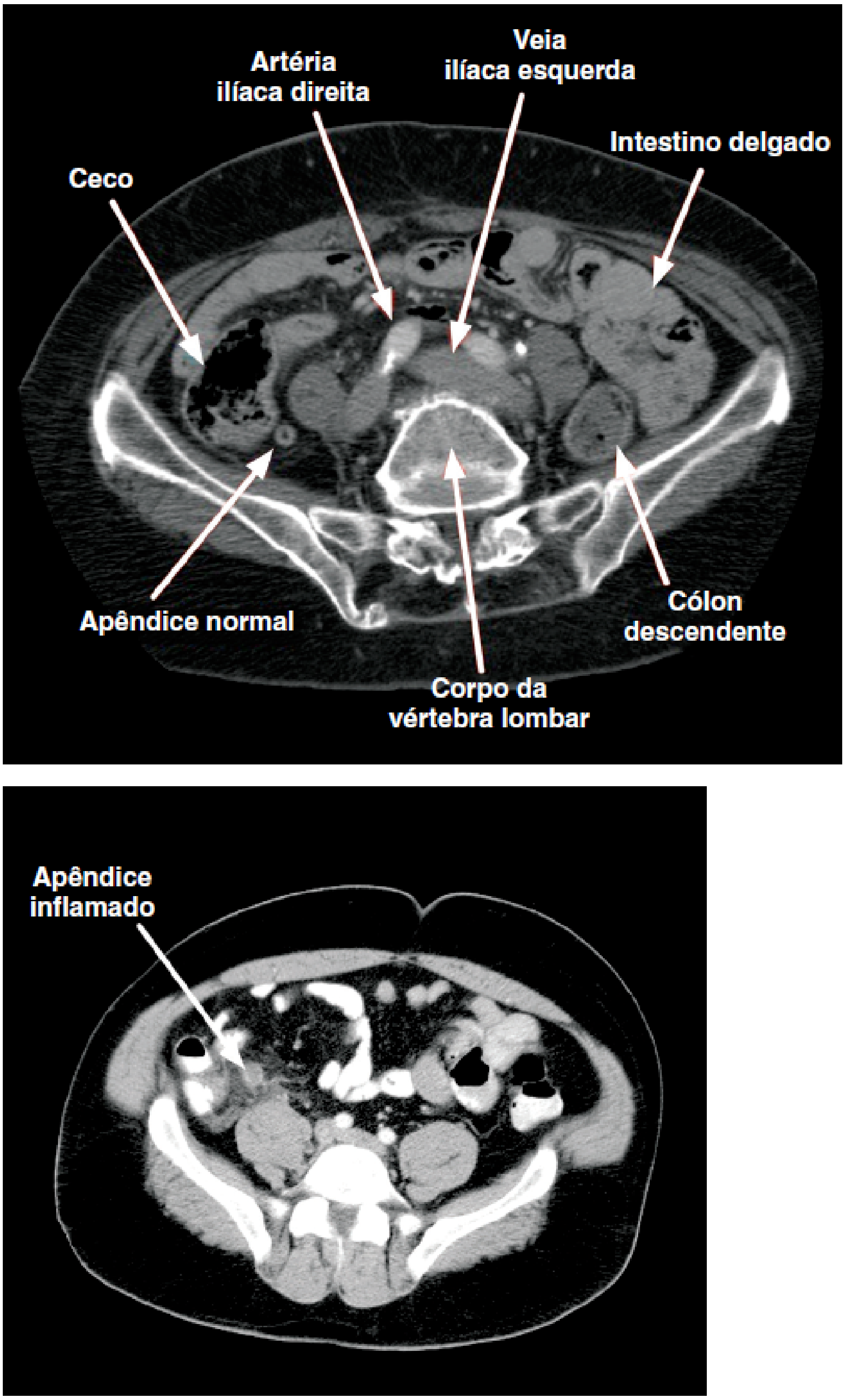


Figura 19.4 TC abdominal normal (topo) identificando as principais estruturas. TC abaixo mostra apêndice inflamado (seta).

O paciente é levado ao centro cirúrgico para exploração abdominal. Os cirurgiões removem o apêndice inflamado, que tem um pequeno orifício (***perfuração***) e mostra sinais de ***necrose*** (tecido morto ou morrendo).

Reflita e revise 15

- Onde fica o apêndice? (Ver Figura 15.35.)

É encontrada uma infecção bacteriana das membranas que circundam os órgãos abdominais. Esse tipo de infecção, chamado ***peritonite***, resulta na produção de ***pus*** (líquido amarelo composto de leucócitos do sangue, bactérias e resíduos celulares). O pus é removido, os órgãos abdominais são cuidadosamente lavados com salina e antibióticos, e o paciente retorna para a UTI, onde as pressões arterial e venosa central (atrial direita) e a produção de urina são monitoradas.

Reflita e revise 16

- Qual é objetivo do monitoramento da pressão atrial direita? (Ver Figura 12.49.) Sugira outras variáveis para monitorar nesse paciente.

Nas horas após a cirurgia, o paciente é mantido sob ventilação mecânica. Sons de bolhas na respiração e pressão parcial do oxigênio arterial reduzida indicam presença de líquido nos pulmões. É fornecido oxigênio inspirado suplementar para minimizar a redução no oxigênio arterial ao manter o paciente respirando uma mistura de ar enriquecido com oxigênio. O inchaço disseminado dos tecidos corporais indica que o volume de líquido intersticial está aumentado; sua pressão arterial e sua produção de urina permanecem perigosamente abaixo do normal. Além de fornecer líquidos intravenosos contínuos e terapia antibiótica, a equipe da UTI infunde norepinefrina e vasopressina (vasoconstritores), além de metilprednisolona (um glicocorticoide sintético administrado em doses farmacológicas). Nos dias seguintes, o paciente mostra-se gravemente doente enquanto sua condição é monitorada de forma contínua. São implantados ajustes de tratamento adequados tanto quanto necessário para tentar normalizar seu volume de sangue, pressão arterial, lactato sérico, pH sanguíneo e pressões parciais dos gases no sangue.

A condição do paciente começou como ***apendicite*** aguda, mas a demora no tratamento permitiu que ela progredisse para uma condição potencialmente fatal conhecida como ***choque séptico***. Embora *Escherichia coli* e outras espécies de bactérias estejam normalmente presentes no intestino grosso e seu apêndice, o bloqueio do lúmen do apêndice ou do suprimento de sangue para o apêndice podem permitir que essas bactérias inofensivas se multipliquem e saiam de controle. Quando isso acontece, o apêndice se distende e a pressão dentro dele aumenta muito por causa da inflamação. Consequentemente, esses fatores podem levar à ulceração da mucosa do apêndice, seguida de perfuração e, por fim, ruptura do órgão. Esse quadro permite a liberação das bactérias para a cavidade peritoneal. As bactérias liberam toxinas que se difundem nos vasos sanguíneos no abdome, levando a uma cascata drástica de eventos (**Figura 19.5**). Quando uma infecção bacteriana é acompanhada por uma ***resposta inflamatória sistêmica*** (definida por sintomas como aumentos em temperatura corporal, frequência do pulso, frequência respiratória e contagem de leucócitos do sangue), a condição é chamada ***sepse***. Os locais mais comuns das infecções bacterianas que levam à sepse são pulmões, abdome (como em nosso paciente), sistema urinário e locais onde os cateteres penetram a pele ou os vasos sanguíneos. Se a sepse progride para o choque séptico, os pacientes também desenvolvem uma significativa redução na pressão arterial (uma redução na pressão sistólica maior que 40 mmHg ou uma pressão arterial média menor que 65 mmHg) que não é reversível com a infusão intravenosa de grandes volumes de solução salina isotônica. Esse tipo de insuficiência circulatória é um exemplo de ***choque de baixa resistência***, definido como uma redução na resistência periférica total e na pressão arterial graças à liberação excessiva de substâncias vasodilatadoras (ver Seção 12.16 do Capítulo 12).

19.17 Integração fisiológica

As infecções bacterianas estimulam o corpo a montar uma reação de defesa rápida e disseminada (ver Figuras 18,16 a 18,19 e 18.22). Os monócitos e macrófagos (dois tipos de leucócitos) secretam várias moléculas sinalizadoras conhecidas geralmente como citocinas (ver Quadro 18.2), que incluem substâncias como interleucinas e fator de necrose tumoral. Os tecidos-alvo para as citocinas incluem: (1) o cérebro, onde medeiam início da febre, redução no apetite, fadiga e aumento na secreção de ACTH; (2) a medula óssea, onde estimulam um aumento na taxa de produção de leucócitos do sangue; e (3) as células endoteliais presentes na vasculatura, onde estimulam os processos que levam a inflamação e extravasamento capilar aumentado. Muitas espécies de bactérias liberam toxinas que aceleram e exageram muito a liberação e os efeitos das citocinas, resultando em uma reação excessiva mal-adaptada ou com risco de morte. A resposta inflamatória sistêmica tem efeitos abrangentes em todos os sistemas do corpo.

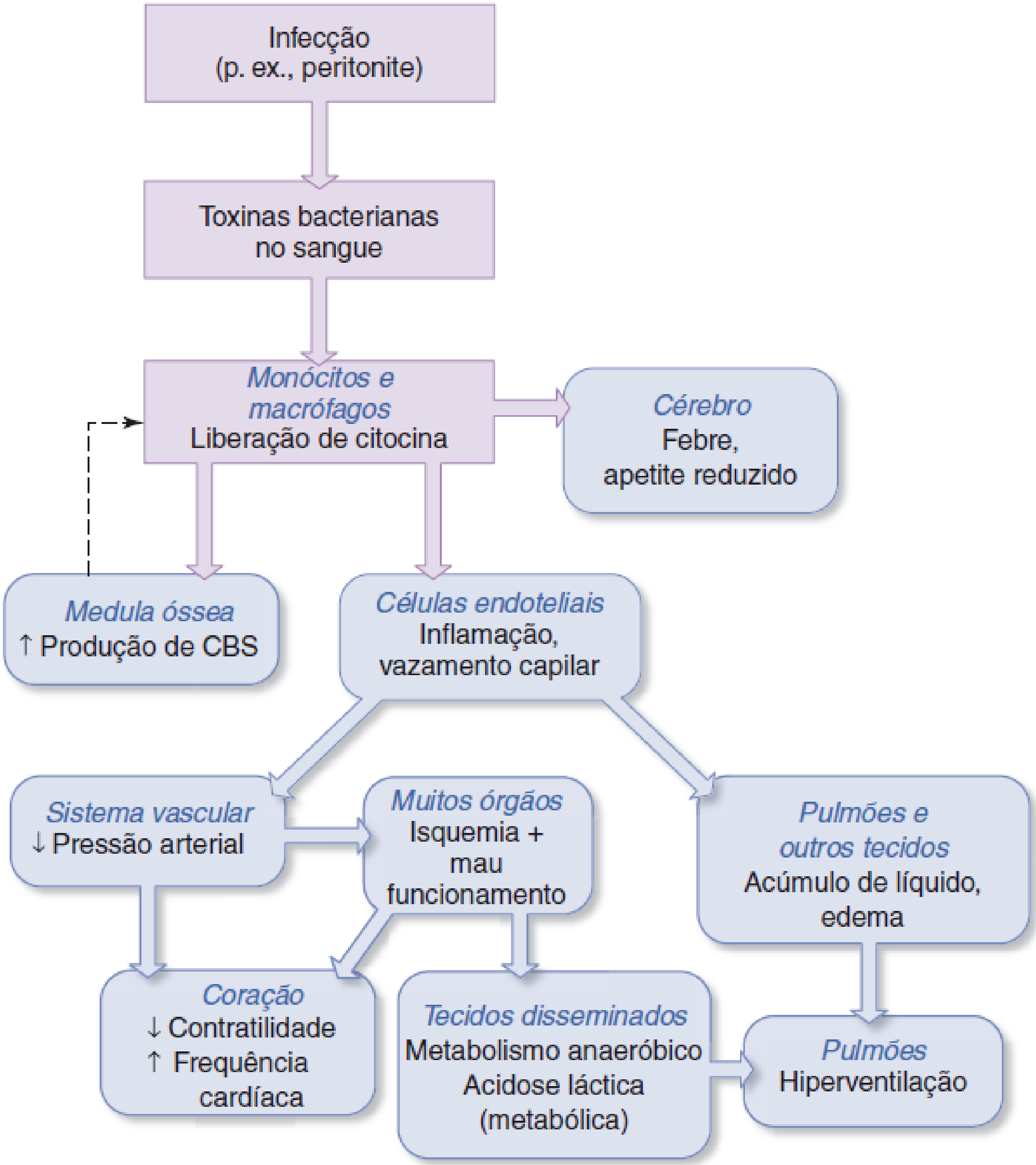


Figura 19.5 Cascata de alguns dos eventos, desde uma grave infecção até insuficiência disseminadas dos órgãos no choque séptico.

Esse era o caso do nosso paciente quando chegou ao hospital. O ponto de ajuste para sua temperatura corporal foi elevado pelas citocinas circulantes, resultando em ***febre***, e ele teve calafrios e tremores como uma tentativa de aumentar sua temperatura central para um novo ponto de ajuste superior. O ataque das citocinas e outros mediadores inflamatórios (ver Quadro 18.3 e Figura 18.2) acelerou à medida que sua contagem de leucócitos aumentava e as toxinas bacterianas eram liberadas para sua circulação. Quantidades excessivas dessas substâncias químicas provocaram lesão disseminada ao endotélio microvascular e extravasamento de líquido dos capilares.

Quando os capilares se tornam excessivamente vazados, o fluxo em massa favorece a saída de líquido da circulação (ver Figura 12.44). As proteínas plasmáticas escapam para o líquido intersticial, criando uma significativa força osmótica que drena o líquido para fora dos poros capilares. Isso ocorre graças às forças de Starling, descritas no Capítulo 12 (ver Figura 12.45). Essa perda de líquido provoca uma drástica redução no volume de sangue circulando, chegando a um ponto em que até os reflexos dos barorreceptores são incapazes de manter a pressão arterial (ver Seção 12.13 do Capítulo 12). Aumentos drásticos na frequência cardíaca são evidência da ativação dos reflexos barorreceptores via centros de controle cardiovascular no cérebro em uma tentativa de restaurar a pressão arterial para a faixa normal. Mesmo infusões intravenosas relativamente grandes não conseguem reverter essa hipotensão, porque muito do líquido infundido simplesmente escapa para o espaço intersticial. O acúmulo de líquido nesse espaço provoca edema no tecido, observado em nosso paciente, e o extravasamento dos capilares pulmonares leva ao acúmulo de líquido nos pulmões (***edema pulmonar***).

A pressão arterial sistêmica reduzida dificulta a produção adequada de fluxo sanguíneo pelos tecidos. Quando o fluxo sanguíneo é inadequado para satisfazer as demandas de oxigênio e nutrientes (***isquemia***), tecidos, órgãos e sistemas orgânicos não funcionam direito. Por exemplo, a incapacidade do nosso paciente para formar urina é oriunda do baixo fluxo sanguíneo pelos rins (ver Figura 14.22). O aumento na concentração de creatinina sérica ficou evidente quando a taxa de filtração glomerular foi reduzida (ver discussão da Figura 14.12).

Uma consequência mais geral da disponibilidade reduzida de oxigênio é que as células mudam para as vias anaeróbicas a fim de sintetizar ATP, e muito mais ácido láctico (lactato) é produzido como subproduto (ver Figuras 3.41 e 9.22). Esse quadro levou a marcante acidose metabólica observada em nosso paciente. Sua hiperventilação foi direcionada pelos quimiorreceptores periféricos (principalmente os corpos caróticos) em uma tentativa de compensar sua remoção de ácido derivado de CO_2 a partir do plasma (ver Figura 13.37). Outro mecanismo designado para combater a acidose é a adição de novo bicarbonato ao plasma e a excreção de H^+ pelos rins (ver Seção 14.19 do Capítulo 14), mas a redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular tornaram esse mecanismo inefetivo. A entrega de oxigênio para os tecidos ficou mais comprometida pelo acúmulo de líquido nos pulmões. A barreira adicionada para difusão do oxigênio dos alvéolos pulmonares para os capilares pulmonares (ver Figura 13.28) reduziu a pressão parcial do oxigênio do sangue arterial sistêmico.

19.18 Terapia

O choque séptico é uma condição muito desafiadora a ser tratada, com taxas de mortalidade entre 40 e 60%. Para levar à sobrevida do paciente, alguns dos fatores mais importantes são identificar a condição e iniciar o tratamento precocemente. Assim que for determinado que um paciente está séptico e progredindo para o choque séptico, a sobrevida depende da avaliação rápida e contínua de sua condição fisiológica, bem como de respostas terapêuticas na hora certa para mudar as condições. Entre as variáveis monitoradas, além das listadas no Quadro 19.3, estão temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio arterial e venoso, pressões arterial média e atrial direita, produção de urina e indicadores bioquímicos específicos no sangue da função de outros órgãos, como o fígado. Usando essas informações, os médicos podem tomar medidas para melhorar a função cardiovascular e respiratória ao mesmo tempo que combatem a infecção causadora da condição.

As intervenções imediatas no tratamento do choque séptico são direcionadas para restaurar a entrega sistêmica de oxigênio, aliviando assim a hipoxia tecidual disseminada, que é marca da condição. A pressão arterial média é aumentada com a infusão intravenosa de salina isotônica e vasoconstritores como norepinefrina e vasopressina (ver Figura 12.54). O volume extra do líquido circulante aumenta o débito cardíaco ao aumentar a pressão venosa e o enchimento cardíaco (ver Figura 12.49), enquanto a norepinefrina (neurotransmissor normalmente liberado por terminações nervosas simpáticas pós-sinápticas) aumenta a contratilidade e vasoconstrição arteriolar (ver Figura 12.54). Manter a pressão arterial média entre 65 e 90 mmHg é necessário para otimizar o fluxo sanguíneo pelos tecidos. A pressão arterial direita é monitorada, porque é um bom índice do retorno venoso e do volume de líquido dentro do sistema cardiovascular (ver Figura 12.60). O teor de oxigênio do sangue é mantido ao ventilar os pulmões com oxigênio suplementar para garantir que a hemoglobina esteja saturada com oxigênio (ver Figura 13.26). Também é útil reduzir a demanda do paciente por oxigênio ao paralisar os músculos respiratórios com fármacos e fornecer ventilação mecânica, em geral por um tubo colocado na traqueia presa a uma bomba de pressão positiva. Por outro lado, o aumento na taxa e profundidade da respiração, típico de um paciente em choque séptico, provoca um aumento marcante no uso de oxigênio pelos músculos respiratórios e afasta o fluxo sanguíneo dos órgãos que já estão sofrendo com a falta de oxigênio.

A infecção deve ser tratada enquanto a função cardiovascular é restaurada. São administrados antibióticos que atuam em uma ampla variedade de bactérias o mais rápido o possível após o diagnóstico da sepse. A fonte da infecção é localizada, o pus acumulado e o tecido morto são removidos, e o tecido circundante é rigorosamente limpo. Em condições ideais, amostras de sangue e/ou pus do local da infecção podem crescer em cultura e, dentro de 48 horas, pode ser identificada a espécie bacteriana específica envolvida na infecção. A terapia antibiótica intravenosa pode então ser ajustada para fármacos conhecidos como específicos para a espécie invasora.

Estudos clínicos recentes sugerem que outras medidas terapêuticas podem aumentar a taxa de sobrevida de pacientes com choque séptico. As doses farmacológicas de injeções de glicocorticoides podem ser úteis em alguns pacientes com essa condição. Esses hormônios ativam mecanismos em muitos tecidos do corpo que o ajudam a lidar com o estresse (ver Quadro 11.3). A inibição da resposta inflamatória e a potencialização da sensibilidade do músculo liso vascular a agentes adrenérgicos, como a norepinefrina, são efeitos importantes.

Em um período de 6 dias, o quadro do paciente gradualmente melhorou. Sua pressão arterial aumentou e estabilizou, e as infusões de líquido intravenoso e norepinefrina foram gradualmente reduzidas e então interrompidas. O edema de seus pulmões e tecidos reduziu lentamente, ele recobrou a consciência e foi capaz de manter a saturação de oxigênio no seu sangue arterial sem ventilação mecânica. Durante sua estadia de 2 semanas no hospital, a função de cérebro, fígado e rins retornou ao normal, e ele não teve lesão aparente a longo prazo nos órgãos causada por essa situação. O paciente teve muita sorte; ocorrem aproximadamente 500.000 casos de choque séptico nos EUA todos os anos, e menos da metade desses pacientes sobrevive. É provável que sua juventude e sua condição física inicial relativamente boa tenham sido decisivas para ajudá-lo a vencer a estatística.

SEÇÃO C | RESUMO

Apresentação do caso

I. Um homem tem dor abdominal crescente por 3 dias.

Exame físico

I. Apresenta febre, frequências cardíaca e respiratória aumentadas e pressão arterial baixa.
II. Apresenta dor e rigidez localizada no quadrante inferior direito de seu abdome.
III. Sua produção de urina é baixa.

Exames laboratoriais

I. Sua contagem de leucócitos do sangue está aumentada, o que sugere infecção.
II. Ele apresenta acidose metabólica (láctica) com compensação respiratória (baixa P_{CO_2} arterial).
III. Sua concentração de creatinina sanguínea está aumentada, o que indica redução na taxa de filtração glomerular.

Diagnóstico

I. Uma tomografia computadorizada (TC) mostrou apêndice inflamado, sugerindo apendicite. A baixa pressão arterial sugere choque séptico por peritonite (causada por apêndice rompido).
II. O diagnóstico é confirmado em uma exploração abdominal durante a qual foi removido o apêndice perfurado. As membranas próximas a ele estão infectadas, indicando peritonite.

Integração fisiológica

I. As toxinas das bactérias podem ter causado a baixa pressão arterial por causa da vasodilatação.
II. A taxa de filtração glomerular reduzida é causada por baixa pressão arterial e perfusão renal reduzida.

Terapia

I. A terapia consiste em líquidos intravenosos antes e depois da cirurgia para dar suporte ao débito cardíaco e à pressão arterial, bem como em fármacos vasoconstritores para manter a pressão arterial.
II. A terapia antibiótica é administrada para combater a infecção peritoneal.

SEÇÃO C | TERMOS CLíNICOS

19.14 Exame físico

Cateter

19.16 Diagnóstico

Apendicite
Choque de baixa resistência
Choque séptico
Necrose
Perfuração
Peritonite
Pus
Resposta inflamatória sistêmica
Sepse
Tomografia computadorizada (TC)

19.17 Integração fisiológica

Edema pulmonar
Febre
Isquemia

Seção D ■ Estudo de Caso de Estudante Universitária com Náuseas, Rubor e Transpiração

19.19 Apresentação do caso

Uma estudante universitária caucasiana de 21 anos visita a clínica de saúde da faculdade por causa de vários episódios de náuseas (sem vômito), rubor (vermelhidão e calor no rosto) e transpiração. Embora confesse ter bebido muito no passado, seus episódios recentes de náuseas não têm relação com esses eventos e ocorrem sem um fator desencadeante identificável. Após o início dos sintomas, a jovem também percebeu leve formigamento (comichão) e espasmos rítmicos que se iniciavam no lado esquerdo de seu rosto e progressivamente desciam até o corpo, até o braço e a perna esquerdos. Esses sintomas persistiam por 3 a 4 minutos e

então desapareciam completamente. O médico assistente do serviço de saúde da faculdade perguntou à paciente se havia tido algum ferimento recente na cabeça possivelmente responsável por seus sintomas. A paciente relatou que não ocorreu nenhum ferimento. Durante o exame físico, a paciente ficou enauseada, com rosto visivelmente vermelho e suada. Após alguns segundos, ocorreu espasmo do lado esquerdo de seu rosto, com progressivo envolvimento do braço esquerdo, seguido pela perna esquerda. Após mais ou menos um minuto, a estudante perdeu a consciência e começou a ter ***convulsões*** rítmicas (espasmos violentos) de braços e pernas parecidas com uma ***crise epiléptica*** (ver Figura 8.2). Convulsão é uma tempestade de atividade elétrica não controlada no cérebro que, em alguns casos, pode se tornar rítmica. Além disso, as costas da paciente ficaram arqueadas e rígidas, e seus olhos giraram no sentido das órbitas. O médico assistente colocou um ***monitor transcutâneo de oxigênio*** (pela pele) no dedo da paciente. A saturação de oxigênio dela estava baixa, 83% (o normal é ≥ 95%). As convulsões pararam após 2 a 3 minutos, mas a paciente não recobrou a consciência e encharcou suas calças com urina. O médico assistente chamou imediatamente uma ambulância, e a estudante foi transferida para o departamento de emergência do hospital mais próximo.

Reflita e revise 17

- O que pode causar redução súbita na saturação de oxigênio? (Ver Figura 13.26 e Quadro 13.10.)
- O que poderia causar vermelhidão e transpiração? (ver Quadro 6.11 e Figuras 16.17 e 16.18)
- O que controla a micção (urina)? (Ver Figura 14.13.)

19.20 Exame físico

O médico da emergência avalia os sinais vitais da paciente. Sua pressão arterial está aumentada para 159/83 mmHg, sua frequência cardíaca está aumentada para 114 bpm e sua temperatura corporal está normal, 37,1°C. Um fino cateter é inserido na veia antecubital de um de seus braços, e é retirada uma amostra de sangue para determinação de hematócrito, leucometria, eletrólitos, glicose e creatinina (**Quadro 19.4**). É iniciada uma lenta infusão de salina isotônica contendo 150 mmol/ℓ de sódio e 150 mmol/ℓ de cloreto (300 mOsm/ℓ). Um exame neurológico rápido mostra que é possível acordar a paciente, mas ela não obedece aos comandos orais de forma consistente e está muito confusa. As pupilas apresentam o mesmo tamanho e se contraem simetricamente quando um foco de luz incide em cada olho, o que é normal. A paciente parece não estar movendo o braço e a perna esquerdos tanto quando os membros do lado direito. Quando o médico bate nos cotovelos e joelhos com um martelo de reflexo, os reflexos nas articulações no lado esquerdo estão mais ativos, ou mais rápidos, do que os do lado direito. Com base nesse exame neurológico, o médico solicitou uma RM da cabeça.

Quadro 19.4 Exames laboratoriais no departamento de emergência.

Medida do sangue*	Resultado	Faixa normal
Hematócrito	47%	37 a 48%
Contagem de leucócitos do sangue	$5{,}8 \times 10^3/mm^3$	$4{,}3$ a $10{,}8 \times 10^3/mm^3$
Sódio	140 mmol/ℓ	135 a 146 mmol/ℓ
Potássio	4,0 mmol/ℓ	3,5 a 5,0 mmol/ℓ
Cloreto	101 mmol/ℓ	97 a 110 mmol/ℓ
Cálcio (total)	9,5 mg/dℓ	9,0 a 10,5 mg/dℓ
Glicose	130 mg/dℓ	70 a 110 mg/dℓ
Creatinina	0,9 mg/dℓ	0,8 a 1,4 mg/dℓ

*Na verdade, sódio, potássio, cloreto, cálcio, glicose e creatinina são medidos no soro ou plasma derivados do sangue completo.

Reflita e revise 18

- O que poderia causar o aumento da frequência cardíaca? (Ver Figuras 12.26, 12.30 e 12.54)
- O que o hematócrito mede? (Ver Figura 12.1)
- Por que a glicose sanguínea foi medida? (Ver Figura 16.11 e a descrição de hipoglicemia no Capítulo 16)
- Por que a concentração de creatinina sanguínea foi medida? (Ver Seção 14.4 do Capítulo 14)
- Por que foi infundida salina isotônica? (Ver Quadro 4.1)
- Qual a importância dos reflexos aumentados na perna e no braço esquerdos? (Ver Figuras 10.3 e 10.6.)

19.21 Exames laboratoriais

A ***ressonância magnética*** (***RM***) usa um poderoso ímã para criar um forte campo magnético ao redor do corpo do paciente (**Figura 19.6**). Tal campo atua sobre o giro – ou ressonância – dos núcleos (prótons) de átomos de hidrogênio no corpo, alinhando-os na mesma direção. A parte do corpo a ser examinada – nesse caso, o cérebro – é submetida a um pulso de ondas de rádio. Os átomos do cérebro absorvem a energia das ondas e a ressonância de seus núcleos muda, alterando seu alinhamento com o campo magnético. O realinhamento dos núcleos de hidrogênio dentro do campo magnético é dependente do tipo de tecido e é detectado como uma mudança nas características de uma corrente elétrica que passa pelas bobinas de radiofrequência. Prótons em diferentes tecidos, como cérebro, tecido adiposo e músculo, comportam-se de modo diferente, porque seu comportamento depende do ambiente local, como teor de gordura e água. Portanto, o comportamento diferente dos prótons em diferentes tecidos pode ser analisado por um computador para gerar uma imagem das estruturas internas do cérebro e muitas anormalidades e doenças.

19.22 Diagnóstico

A RM mostra uma lesão no lobo temporal direito do cérebro. (Ver Figura 6.38 e **Figura 19.7** para ter a localização do lobo temporal). Existem pelo menos duas possíveis explicações para essa lesão. Primeiro, uma infecção pode ter levado à formação de um ***abscesso***, inflamação caracterizada por uma coleção de neutrófilos, bactérias e líquido. Segundo, a lesão pode ser uma ***neoplasia***, o que significa “novo crescimento”, ou tumor. Algumas neoplasias são malignas, ou seja, cancerosas, e podem se disseminar para outras partes do cérebro. Muitos tumores do SNC são benignos ou não cancerosos. Os tumores benignos em geral são menos perigosos, porque não crescem tão rapidamente, tampouco se disseminam para outros órgãos, mas ainda assim podem causar problemas por causa do crescimento local. A única forma para determinar o diagnóstico do tecido é por meio remoção cirúrgica do tecido anormal via ***craniotomia***, na qual uma parte do crânio é removida para dar acesso ao tecido cerebral em questão. Essa cirurgia é realizada na paciente, e é feito o diagnóstico histológico de um tumor dos astrócitos (***astrocitoma***) (ver Figura 6.6). Especificamente, o patologista que examinou os cortes histológicos corados desse tumor ao microscópio determina que a paciente tem um ***glioblastoma multiforme***. Esses tipos de tumor recebem esse nome porque surgem a partir de células da glia (nesse caso, os astrócitos) que não estão totalmente diferenciadas; tais células são conhecidas como blastócitos. Os tumores são “multiformes” porque podem alcançar diferentes aparências dependendo de sua idade, localização e da extensão da lesão circundante no cérebro. Infelizmente, o glioblastoma multiforme é uma forma cancerosa de tumor.

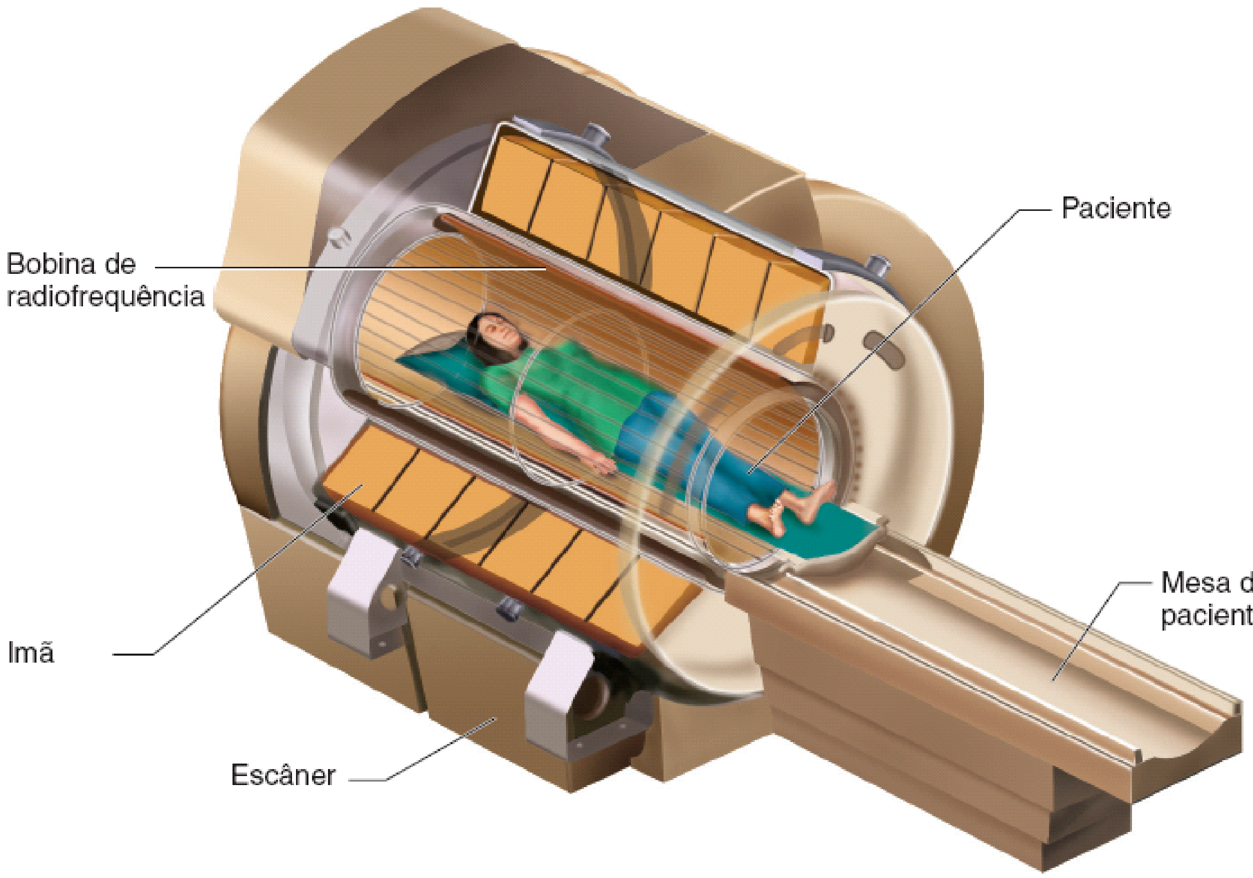


Figura 19.6 Diagrama em corte de um escâner de RM. A Figura 19.6 foi modificada a partir de uma imagem do site www.magnet.fsu.edu.

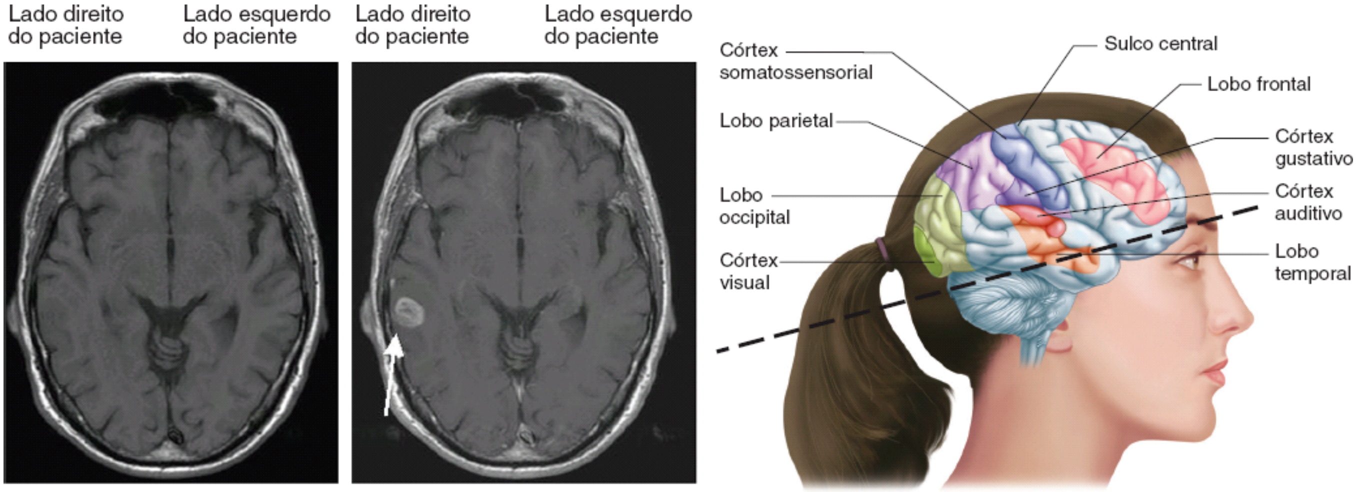


Figura 19.7 Nestas imagens, os ajustes no escâner de RM foram primeiro configurados de modo que o tecido cerebral aparecesse cinza de forma homogênea, a gordura que circunda o cérebro se mostrasse mais clara e a água dentro dos ventrículos cerebrais, escura (varredura à esquerda). Por convenção, as imagens de RM são invertidas, de modo que o lado direito do cérebro aparece no lado esquerdo da imagem. A frente do cérebro está apresentada no topo da imagem de RM. Foi infundido por via intravenosa um agente de contraste contendo o elemento gadolínio na paciente, e foi feita uma varredura repetida (varredura à direita). O gadolínio tem propriedades paramagnéticas, propriedades magnéticas que surgem apenas na presença de um campo magnético aplicado externamente. Quando infundido pela via intravenosa, o agente de contraste pode entrar no cérebro em regiões onde a barreira hematencefálica (ver Figura 6.6) está ausente ou danificada, como no caso de locais de lesão ou doença cerebral. Uma vez dentro do cérebro, a associação do gadolínio com água e gordura muda o ambiente local e gera uma área de maior intensidade. Essa RM demonstra uma área de anormalidade de sinal no lobo temporal direito do cérebro que mede cerca de 2 cm de diâmetro (seta branca). A linha pontilhada na imagem à direita mostra o plano da imagem de RM. Imagens de RM cortesia de Douglas Woo, M.D., Medical College of Wisconsin.

Reflita e revise 19

- Qual é a importância da localização anatômica dessa lesão? (Ver Figura 7.13.)

19.23 Integração fisiológica

O glioblastoma multiforme é uma forma de crescimento rápido e potencialmente letal de câncer no cérebro. Dos aproximadamente 13.000 novos casos de tumores cerebrais nos EUA por ano, cerca de 65% têm origem glial e são conhecidos como gliomas. Esses tumores surgem a partir de astrócitos e invadem o tecido cerebral normal. À medida que crescem, podem se infiltrar, comprimir e destruir o tecido cerebral saudável ao redor do tumor. Além disso, essas células tumorais invasoras podem irritar o cérebro, causando convulsões. Na verdade, assim como nossa paciente, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com neoplasias cerebrais apresentam episódios epileptiformes (ver Figura 8.2). Durante as convulsões, existe um grande aumento na atividade nervosa simpática que era, pelo menos em parte, a causa das náuseas, da vermelhidão facial, da transpiração e da elevação de pressão arterial e frequência cardíaca que ocorriam em nossa paciente. A redução na saturação de oxigênio foi causada por uma contração rígida e prolongada dos músculos respiratórios durante a convulsão, levando à hipoventilação (ver Quadro 13.10). A paciente urinou após a convulsão porque, quando a atividade simpática aumentada pela convulsão diminuiu, o tônus parassimpático remanescente resultou em micção (ver Figura 14.13).

Até fazer a RM do cérebro, os médicos não conheciam a causa das convulsões. Vários distúrbios metabólicos podem provocar convulsões. Anormalidades nos eletrólitos sanguíneos como Na^+, K^+ e Ca^{2+} podem interferir com a membrana neuronal normal em repouso e os potenciais de ação (ver Figuras 6.12, 6.13 e 6.19). Esse fato não explicaria as convulsões da paciente, porque seus eletrólitos sanguíneos estavam normais (ver Quadro 19.4). A paciente recebeu uma infusão intravenosa de salina isotônica porque sua osmolaridade é muito semelhante à do plasma. Essa infusão de líquido ajuda a manter o volume de sangue, além de garantir que a linha intravenosa esteja aberta no caso de precisar infundir medicamentos. A insuficiência renal também pode provocar anormalidades metabólicas e no balanço hídrico, levando a atividade cerebral anormal. Como a concentração de creatinina no sangue é uma boa estimativa para a taxa de filtração glomerular nos rins, sabemos que essa paciente tinha função renal normal (ver Quadro 19.4). Grave hipoglicemia pode reduzir a quantidade de glicose disponível para o metabolismo do cérebro, o que pode provocar convulsões. Esse fato não ocorreu em nossa paciente (ver Quadro 19.4). Na verdade, ela apresentava um pequeno aumento na concentração de glicose no sangue, provavelmente em virtude de um aumento nas concentrações sanguíneas dos hormônios do estresse, como cortisol e epinefrina (ver Seção D do Capítulo 11, Figura 16.11 e Quadro 16.3).

Outro problema com as lesões intracranianas é que elas podem interferir com a drenagem de líquido cerebroespinal a partir dos ventrículos lateral e terceiro. Se isso acontecer, pode resultar em um aumento na pressão dentro dos ventrículos cerebrais, o que leva a um aumento dos ventrículos, resultando na compressão do cérebro dentro do crânio. Esse quadro é chamado de

hidrocefalia (das palavras gregas para “água” e “cabeça”; ver Figura 6.47). Ela pode provocar muitas anormalidades funcionais, incluindo as convulsões que ocorreram em nossa paciente. A RM de nossa paciente, entretanto, não mostrou sinais de hidrocefalia como aumentos no tamanho dos ventrículos cerebrais.

Um aspecto revelador da condição dessa paciente era que a maior parte dos sintomas neurológicos estava localizada em um lado de seu corpo – nesse caso, o esquerdo. Isso incluía o formigamento, os espasmos rítmicos e a perda de movimento. Assim como a informação aferente sensorial cruza de um dos lados do corpo para o lado oposto do cérebro (ver Figura 7.20), o controle motor pelas vias descendentes do córtex cerebral dos músculos esqueléticos também cruza de um lado para o outro (ver Figura 10.12). Portanto, a lesão no lado direito do lobo temporal provocou convulsões principalmente no lado direito do cérebro, levando a uma atividade motora rítmica maior no lado esquerdo do corpo. Além disso, o aumento nos reflexos no lado esquerdo era causado por perda da inibição descendente dos reflexos espinais do lado direito do córtex para os neurônios motores no lado esquerdo da medula espinal (ver Figuras 10.3 e 10.6). Sem a contenção fornecida por essas vias descendentes, os reflexos espinais estavam livres da inibição e eram mais rápidos que o normal.

19.24 Terapia

Essa paciente foi submetida a cirurgia cerebral para remover o tumor, seguida por radioterapia e vários cursos de quimioterapia. A quimioterapia é administrada por um oncologista e envolve a administração de fármacos que são tóxicos para tumores de crescimento rápido. Entretanto, tais fármacos também são tóxicos para o tecido normal nos quais o crescimento continua durante a vida, como o tecido produtor de células do sangue e o epitélio do intestino delgado. Na radioterapia, um feixe de radiação é direcionado para o local do tumor a fim de matar as células tumorais. Além desses tratamentos, a paciente recebeu um fármaco antiepiléptico para evitar mais convulsões. Um desses fármacos é a ***fenitoína***, que age ao bloquear os canais de Na^+ acionados por voltagem (ver Figura 6.18), em particular nos neurônios muito ativos, que disparam com alta frequência. A paciente também foi tratada com altas doses de glicocorticoides sintéticos potentes, por causa de suas propriedades anti-inflamatória e antiedema; esses hormônios, portanto, foram administrados para reduzir o inchaço na região do cérebro afetada pelo tumor.

Após a remoção do tumor e de uma pequena parte do lobo temporal direito circundante, o córtex auditivo direito de nossa paciente foi lesionado (ver Figura 7.13) e ela teve dificuldade para reconhecer melodias musicais familiares. A discriminação da melodia (ao contrário do ritmo) é uma função localizada pelos pesquisadores no lobo temporal direito do cérebro humano. Nossa paciente ficou estável durante 16 meses após o diagnóstico, mas ocorreu retorno do tumor, o qual não pôde ser removido cirurgicamente por causa de sua posição e de seu tamanho. Ela foi submetida a ciclos adicionais de quimioterapia e radioterapia. Infelizmente, entretanto, apenas cerca de 25% dos pacientes sobrevive mais de 2 anos a partir do diagnóstico do glioblastoma multiforme.

SEÇÃO D | RESUMO

Apresentação do caso

I. Uma mulher de 21 anos tem vários episódios de náuseas, vermelhidão e transpiração.
II. Ela também tem formigamento e espasmo no lado esquerdo de seu rosto, que progridem para o braço e a perna esquerdos. Esse quadro é acompanhado por perda de consciência e convulsões.

Exame físico

I. Tem redução do movimento no dimídio esquerdo.
II. Apresenta hiper-reatividade nos reflexos de braço e perna esquerdos.

Exames laboratoriais

I. Seus exames de sangue são praticamente normais, exceto por um pequeno aumento da glicose no sangue.
II. Uma RM do cérebro é realizada com contraste (gadolínio) injetado por via intravenosa.

Diagnóstico

I. A RM do cérebro revela uma lesão clara de 2 cm de diâmetro no lobo temporal direito.
II. É feita uma craniotomia para obter amostra do tecido da lesão, que o patologista identifica como um glioblastoma multiforme, tumor cerebral maligno que surge a partir dos astrócitos.

Integração fisiológica

I. O tumor no lobo temporal direito provoca convulsões no lado esquerdo do corpo porque as vias motoras descendentes cruzam de um dos lados do cérebro para o lado oposto do corpo.
II. Os reflexos exacerbados no lado esquerdo são causados pela perda de inibição descendente a partir do lado direito do cérebro para os nervos motores espinais à esquerda.

Terapia

I. Após o máximo possível do tumor ser removido, a paciente é submetida a radioterapia e quimioterapia.
II. Além disso, são administrados medicamento antiepiléptico e glicocorticoides para reduzir o edema.

SEÇÃO D | TERMOS CLíNICOS

19.19 Apresentação do caso

Convulsões
Crise epiléptica
Monitoramento transcutâneo do oxigênio

19.21 Exames laboratoriais

Ressonância magnética (RM)

19.22 Diagnóstico

Abscesso
Astrocitoma
Craniotomia
Gliobastoma multiforme
Neoplasia

19.23 Integração fisiológica

Hidrocefalia

19.24 Terapia

Fenitoína

Respostas das Questões de Avaliação

CAPÍTULO 1

Relembre e compreenda

1.1 b Os quatro tipos celulares básicos são as células epiteliais, musculares, nervosas e conjuntivas.

1.2 a O estado de equilíbrio dinâmico exige a entrada de energia, mas o equilíbrio não.

1.3 c Os músculos realizam a resposta (retirando a mão do forno).

1.4 c Em geral, os ritmos circadianos são integrados pelo ciclo de claro-escuro; entretanto, na ausência desses indicadores, os ritmos têm um “curso livre” com sua própria duração de ciclo endógeno.

1.5 b O volume de líquido intracelular é maior que a soma do plasma e do líquido intersticial.

1.6 Epitelial (tecido).

1.7 Extracelular (líquido), plasma, intersticial.

1.8 *Feedforward*.

1.9 Fator parácrino.

1.10 Negativo.

Aplique, analise e avalie

1.1 Não. De fato, pode existir uma diferença genética, porém há outra possibilidade: a alteração do fluxo sanguíneo cutâneo no frio pode representar uma aclimatação pela qual passou cada Inuíte durante a sua vida, em consequência da realização repetida desse trabalho.

1.2 Isso poderia ocorrer de muitas maneiras. Por exemplo, suponha que um indivíduo estivesse desidratado. O que ocorreria com a sua concentração plasmática de Na^+? Inicialmente, a perda de líquido iria resultar em aumento da concentração de Na^+, embora a quantidade absoluta de sódio não tivesse sido acentuadamente alterada. O aumento na concentração de Na^+ desencadearia respostas endócrinas e renais que normalizariam a concentração de Na^+. Outro exemplo é observado durante a escalada de montanhas. Em grandes altitudes, uma pessoa que não está aclimatada a baixas pressões de oxigênio irá aumentar acentuadamente a frequência e a profundidade da respiração para adquirir mais oxigênio em seu sangue. Uma consequência disso é que maior quantidade de dióxido de carbono no corpo é exalada. O dióxido de carbono tende a produzir íons hidrogênio no sangue (Capítulos 13 e 14). Por conseguinte, a ascensão a grandes altitudes leva à alcalinização do sangue, que precisa ser, então, compensada por meio de respostas renais, endócrinas e outras respostas.

CAPÍTULO 2

Relembre e compreenda

2.1 e A criação contínua de novos radicais livres é uma reação em cadeia, que contribui para os efeitos potencialmente prejudiciais de determinado radical livre.

2.2 d

2.3 b Trata-se de uma reação de desidratação. A reação inversa seria a hidrólise.

2.4 b A uracila é encontrada no RNA; a timina, no DNA.

2.5 b

2.6 Sacarose (b); glicose (a); glicogênio (c); frutose (a); amido (c).

2.7 c As outras reações nas quais são formadas moléculas maiores ocorrem via reações de desidratação.

2.8 Alcalino, inferior.

2.9 Anfipático.

2.10 Primário.

Aplique, analise e avalie

2.1 0,79 mol/ℓ. O peso molecular da frutose pode ser calculado pela soma dos pesos dos átomos individuais. Todavia, como se trata de um isômero da glicose, você já sabe que a frutose tem necessariamente o mesmo peso molecular – 180 dáltons – da glicose. Portanto, [100 g/0,7 ℓ] × [1 mol/180 g] = 0,79 mol/ℓ.

2.2 Usando uma calculadora, simplesmente digitar −1,5 e selecionar a função antilog. A resposta é aproximadamente 0,03 mol/ℓ ou 3×10^{-2} M.

2.3 Lembrar que a massa atômica é a soma dos prótons e nêutrons em um núcleo. Seja qual for seu estado de ionização, o potássio tem (39 – 19) ou 20 nêutrons. O número de elétrons é igual ao de prótons em um átomo não ionizado; portanto, K tem 19 elétrons. Quando ionizado, K^+ tem uma única carga elétrica positiva; ainda tem 19 prótons e 20 nêutrons, mas agora tem apenas 18 elétrons.

Avaliação dos princípios gerais

2.1 As propriedades químicas e físicas dos átomos, tais como o número de elétrons em suas órbitas ou sua hidrossolubilidade, determinam sua reatividade com outros átomos e moléculas. Por exemplo, as proteínas são constituídas por aminoácidos conectados por pontes peptídicas, que dependem da reatividade entre os grupamentos amino e carboxila. Outras interações físicas e químicas, tais como atração ou repulsão eletrostática, e hidrofobicidade entre grupamentos laterais aminoácido, modificam o formato da proteína até sua configuração tridimensional final. Algumas dessas forças criam, em determinados casos, uma proteína maior a partir de várias subunidades. Sem as propriedades químicas e físicas corretas, as proteínas não assumiriam o formato apropriado; isso é extremamente importante para a fisiologia porque a configuração de uma proteína apresenta ligação crucial com sua função.

CAPÍTULO 3

Relembre e compreenda

3.1 a

3.2 b A transcrição refere-se à conversão de um DNA do gene em RNA; tradução é a conversão do mRNA em proteína.

3.3 a A modulação alostérica ocorre em um local separado do local de ligação do ligante. A consequente alteração na estrutura tridimensional da proteína pode aumentar ou reduzir a capacidade de ligação da proteína a seu ligante.

3.4 b

3.6 d O catabolismo refere-se à degradação de ácidos graxos em formas utilizáveis para a produção de ATP.

3.7 Afinidade.

3.8 Reação limitadora da velocidade.

3.9 Junções comunicantes ou nexo.

3.10 Citosol.

Aplique, analise e avalie

3.1 As bases de nucleotídios no DNA emparelham A com T e G com C. Dada a sequência de bases de um filamento de DNA:

A—G—T—G—C—A—A—G—T—C—T

a. O filamento complementar de DNA seria o seguinte:

T—C—A—C—G—T—T—C—A—G—A

b. A sequência no RNA transcrito a partir do primeiro filamento seria a seguinte:

U—C—A—C—G—U—U—C—A—G—A

Convém lembrar que, no RNA, a uracila U substitui a timina T.

3.2 O código tripleto G—T—A no DNA será transcrito no mRNA na forma de C—A—U, e o anticódon no tRNA correspondente a C—A—U é G—U—A.

3.3 Se o gene fosse apenas composto das palavras do código de éxons tripleto, o gene teria um comprimento de 300 nucleotídios, visto que um tripleto de três nucleotídios codifica um aminoácido. Todavia, devido à presença de segmentos de íntrons na maioria dos genes, que representam 75 a 90% dos nucleotídios em um gene, o gene teria um comprimento entre 1.200 e 3.000 nucleotídios; além disso, ele também iria conter códons de terminação. Por conseguinte, o tamanho exato de um gene não pode ser determinado com base no conhecimento do número de aminoácidos na proteína codificada por esse gene.

3.4 Um fármaco poderia diminuir a secreção de ácido por meio de (a) sua ligação aos locais da membrana que normalmente inibem a secreção de ácido, o que produziria o mesmo efeito que os mensageiros naturais do corpo que inibem a secreção de ácido; (b) sua ligação a uma proteína de membrana que normalmente estimula a secreção de ácido, mas que, por si só, não desencadeia essa secreção, impedindo, assim, a ligação (competição) dos mensageiros naturais do corpo; ou (c) um efeito alostérico sobre os locais de ligação, o que aumentaria a afinidade dos locais que

geralmente inibem os mensageiros inibitórios ou que diminuem a afinidade desses locais que normalmente se ligam aos mensageiros estimuladores.

3.5 O motivo da ausência de efeito da insulina poderia ser uma diminuição no número de locais de ligação disponíveis aos quais a insulina pode ligar-se, ou uma diminuição na afinidade dos locais de ligação para a insulina, resultando em menor quantidade de insulina ligada. Uma terceira possibilidade, que não envolve a ligação da insulina, seria um defeito na forma pela qual o sítio de ligação desencadeia uma resposta celular após a ligação da insulina.

3.6 (a) A secreção de ácido poderia aumentar para 40 mmol/h por meio de (1) aumento da concentração do composto X de 2 pM para 8 pM, aumentando, assim, o número de locais de ligação ocupados; ou (2) aumento na afinidade dos locais de ligação pelo composto X, aumentando, dessa maneira, a quantidade ligada, sem alterar a concentração do composto X. (b) O aumento da concentração do composto X de 20 para 28 pM não irá aumentar a secreção de ácido, visto que, em uma concentração de 20 pM, todos os locais de ligação estão ocupados (o sistema está saturado), e não há mais locais de ligação disponíveis.

3.7 A velocidade máxima na qual o produto final E pode ser formado é de 5 moléculas por segundo, a velocidade da reação (limitadora de velocidade) mais lenta na via.

3.8 Durante a inanição, na ausência de glicose ingerida, as reservas de glicogênio do corpo sofrem rápida depleção. A glicose, que é o principal combustível usado pelo cérebro, precisa agora ser sintetizada a partir de outros tipos de moléculas. A maior parte dessa glicose recém-formada provém da degradação de proteínas a aminoácidos e sua conversão em glicose. Em menor grau, a porção glicerol dos lipídios é convertida em glicose. Os ácidos graxos dos lipídios não podem ser convertidos em glicose.

3.9 A amônia é formada na maioria das células durante a desaminação oxidativa dos aminoácidos e, em seguida, é transportada pelo sangue até o fígado. O fígado desintoxica a amônia, convertendo-a no composto atóxico ureia. Como o fígado é o local onde a amônia é convertida em ureia, as doenças que provocam lesão hepática podem levar ao acúmulo de amônia no sangue, o que é particularmente tóxico para os neurônios. Observe que não é o fígado que produz a amônia.

Avaliação dos princípios gerais

3.1 O substancial pregueamento da membrana mitocondrial interna aumenta a área de superfície total da mesma. Como é mostrado na Figura 3.45, é nessa membrana que estão localizadas as enzimas necessárias para a geração de ATP. Assim, a estrutura dessa membrana aumenta a capacidade de as mitocôndrias desempenharem sua função principal. O princípio geral de que a estrutura é um fator determinante da função (e coevoluiu com ela) também é evidente no nível molecular (proteína). Na Figura 3.27, por exemplo, é evidente que a estrutura da proteína determina sua função – nesse caso, sua capacidade de se conectar com ligantes específicos. A Figura 3.31 mostra como a função de uma proteína é modificada por alterações alostéricas de sua estrutura.

3.2 As proteínas e os ligantes interagem em decorrência de várias forças e características moleculares, inclusive formatos complementares. Além disso, propriedades químicas ou físicas das moléculas com frequência influenciam sua capacidade de interagir ou de se conectarem. Na Figura 3.26, pode-se ver como a estrutura da proteína resulta em um arranjo de determinados aminoácidos com carga elétrica. A propriedade fundamental da física de que cargas elétricas opostas se atraem significa que um ligante com as cargas elétricas corretas mais provavelmente se ligará a uma determinada proteína em vez de se ligar a outras.

3.3 Na Figura 3.53 é mostrado um resumo de como nutrientes como aminoácidos, glicose e pequenos lipídios podem ser metabolizados por vários mecanismos que resultam na produção de moléculas menores, que por sua vez acabam produzindo ATP. O ATP fornece a energia necessária para os eventos que medeiam todos os processos homeostáticos, tais como contração muscular, sinalização neuronal e assim por diante. Rever no Capítulo 1 (ver Figura 1.6) que a geração de ATP está sob controle de *feedback* negativo, de modo que as células produzem mais ATP quando é necessário e menos quando não é necessário. O *feedback* negativo é um componente essencial da homeostasia.

CAPÍTULO 4

Relembre e compreenda

4.1 c Os canais são proteínas que atravessam a membrana em toda a sua extensão e são abertos por ligantes, voltagem ou estímulos mecânicos.

4.2 d A difusão facilitada não necessita de ATP. Convém lembrar que o transporte ativo secundário necessita indiretamente de ATP, devido à necessidade de bombas iônicas para estabelecer o gradiente eletroquímico para determinado íon (como o Na^+).

4.3 b Após o movimento inicial de água para fora das células devido à osmose, a concentração de ureia equilibra-se rapidamente através da membrana plasmática de cada célula, removendo qualquer estímulo osmótico.

4.4 e A segregação de funções nas diferentes superfícies da célula e a capacidade de secretar substâncias químicas (p. ex., do pâncreas) são duas das características mais importantes das células epiteliais.

4.5 a A difusão é alentecida pela resistência da membrana.

4.6 e Como os íons possuem cargas elétricas, tanto o gradiente químico quanto o gradiente elétrico determinam sua velocidade e sentido de difusão.

4.7 Fluxo efetivo.

4.8 Exocitose.

4.9 Aquaporinas.

4.10 Difusão facilitada.

Aplique, analise e avalie

4.1 (a) Durante a difusão, o fluxo efetivo ocorre sempre da concentração mais elevada para a concentração mais baixa. Por conseguinte, será do compartimento 2 para o compartimento 1 em A e do compartimento 1 para o 2 em B. (b) No equilíbrio, as concentrações de soluto nos dois compartimentos serão iguais: 4 mM no caso A e 31 mM no caso B. (c) Ambos irão atingir o equilíbrio de difusão na mesma velocidade, visto que a diferença absoluta de concentração através da membrana é a mesma em cada caso, 2 mM [(3 – 5) = –2 e (32 – 30) = 2]. Os dois fluxos de sentido único serão muito maiores em B do que em A, porém o fluxo efetivo tem a mesma magnitude em ambos os casos, embora seja orientado em sentidos opostos.

4.2 O transporte efetivo será para fora da célula no sentido do local de maior afinidade na superfície intracelular para o local de menor afinidade na superfície extracelular. Haverá ligação de maior número de moléculas ao transportador no lado da membrana de maior afinidade, e, por conseguinte, maior quantidade irá se mover para fora da célula do que para dentro dela, até que a concentração no líquido extracelular se torne grande o suficiente para que o número de moléculas ligadas aos transportadores na superfície extracelular seja igual ao número ligado na superfície intracelular.

4.3 Embora o ATP não seja utilizado diretamente no transporte ativo secundário, ele é necessário para o transporte ativo primário de Na^+ para fora das células. Como é o gradiente de concentração de Na^+ através da membrana plasmática que fornece a energia para a maioria dos sistemas de transporte ativo secundário, uma diminuição na produção de ATP irá reduzir o transporte ativo primário de Na^+, levando a um decréscimo no gradiente de concentração de íons sódio e, portanto, a uma diminuição no transporte ativo secundário.

4.4 A solução com a maior osmolaridade terá a menor concentração de água. É importante lembrar que o NaCl forma dois íons em solução, enquanto o $CaCl_2$ forma três. Por conseguinte, as osmolaridades são as seguintes:

A. 20 + 30 + (2 × 150) + (3 × 10) = 380 mOsm

B. 10 + 100 + (2 × 20) + (3 × 50) = 300 mOsm

C. 100 + 200 + (2 × 10) + (3 × 20) = 380 mOsm

D. 30 + 10 + (2 × 60) + (3 × 100) = 460 mOsm

A solução D tem a menor concentração de água. A solução B é isosmótica, visto que ela tem a mesma osmolaridade que o líquido intracelular.

4.5 Inicialmente, a osmolaridade do compartimento 1 é de (2 × 200) + 100 = 500 mOsm e a do compartimento 2, de (2 × 100) + 300 = 500 mOsm. Por conseguinte, as duas soluções possuem a mesma osmolaridade, e não existe nenhuma diferença na concentração de água através da membrana. Como a membrana é permeável à ureia, esta substância irá sofrer difusão efetiva até alcançar a mesma concentração (200 mM) nos dois lados da membrana. Em outras palavras, no estado de equilíbrio dinâmico, isso não irá afetar o volume dos compartimentos. Por outro lado, a maior concentração inicial de NaCl no compartimento 1 do que no compartimento 2 irá causar, por osmose, o movimento de água do compartimento 2 para o compartimento 1 até que a concentração de NaCl em ambos seja de 150 mM. Observe que a mesma alteração de volume ocorreria se não houvesse ureia em ambos os compartimentos. É apenas a concentração de solutos não penetrantes (NaCl, neste caso) que determina a alteração do volume, independentemente da concentração de quaisquer solutos penetrantes presentes.

4.61 As osmolaridades e as concentrações de solutos não penetrantes são:

Solução	Osmolaridade (mOsm)	Concentração de solutos não penetrantes (mOsm)
A	(2 × 150) + 100 = 400	2 × 150 = 300
B	(2 × 100) + 150 = 350	2 × 100 = 200
C	(2 × 200) + 100 = 500	2 × 200 = 400
D	(2 × 100) + 50 = 250	2 × 100 = 200

Apenas a concentração de solutos não penetrantes (NaCl, neste caso) irá determinar a alteração do volume celular. A concentração intracelular de soluto não penetrante é tipicamente de cerca de 300 mOsm, de modo que a solução A não irá produzir nenhuma alteração no volume celular. As soluções B e D irão produzir intumescimento das células, visto que elas apresentam uma concentração mais baixa de solutos não penetrantes (maior concentração de água) do que o

líquido intracelular. A solução C irá causar retração das células, visto que apresenta uma concentração mais elevada de soluto não penetrante do que o líquido intracelular.

4.7 A solução A é isotônica, uma vez que tem a mesma concentração de solutos não penetrantes que o líquido intracelular (300 mOsm). A solução A também é hiperosmótica, visto que a sua osmolaridade total é superior a 300 mOsm, o que também é verdadeiro para as soluções B e C. A solução B é hipotônica, visto que a sua concentração de solutos não penetrantes é inferior a 300 mOsm. A solução C é hipertônica, uma vez que a sua concentração de solutos não penetrantes é superior a 300 mOsm. A solução D é hipotônica (menos de 300 mOsm de solutos não penetrantes) e também hiposmótica (osmolaridade total inferior a 300 mOsm).

4.8 A exocitose é desencadeada por um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}. Os íons cálcio são ativamente transportados para fora das células, em parte por contratransporte secundário acoplado com a entrada de íons sódio "ladeira abaixo" no mesmo transportador (ver Figura 4.15). Se a concentração intracelular de íons sódio fosse aumentada, o gradiente de concentração de íons sódio através da membrana iria diminuir, e isso reduziria o transporte ativo secundário de Ca^{2+} para fora da célula. Isso levaria a um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}, o que desencadearia um aumento da exocitose.

Avaliação dos princípios gerais

4.1 Um exemplo do princípio geral de que a homeostasia é essencial para a saúde e a sobrevida (mostrado nas Figuras 4.8 a 4.10) é o transporte mediado através das membranas plasmáticas. Por exemplo, a existência de transportadores de glicose (GLUTs) nas membranas plasmáticas ajuda a manter concentrações homeostáticas de glicose nos líquidos extracelular e intracelular. Isso é importante porque a glicose é a principal fonte de energia para as células. Além disso, as alterações reguladas do número de aquaporinas nas células epiteliais dos rins ajudam a manter a homeostasia da água por meio do controle da velocidade da perda de água na urina. Isso é especialmente importante em situações como desidratação. Um terceiro exemplo é a osmose, que regula o fluxo de água através das membranas (ver Figura 4.17); isso, por sua vez, auxilia a conservação do formato e das dimensões das células e da capacidade das células de realizarem funções de sinalização.

4.2 O princípio geral de que a troca controlada de material ocorre entre compartimentos e através de membranas celulares é evidente a partir dos muitos tipos diferentes de mecanismos por meio dos quais os solutos atravessam as membranas celulares. O controle é obtido graças a mecanismos como canais iônicos que se abrem ou fecham dependendo das demandas celulares e os já mencionados transportadores de glicose e aquaporina, cujas concentrações podem aumentar ou diminuir nas membranas plasmáticas em condições diferentes.

4.3 O princípio geral de que os princípios fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física é evidente a partir da correlação entre a natureza química (p. ex., grau de hidrofobicidade) dos solutos e a facilidade com que conseguem se difundir através de uma bicamada lipídica. Quanto maior for a hidrofobicidade, mais provável é a sua dissolução na bicamada lipídica das membranas e a difusão através das células. Os gradientes eletroquímicos ajudam na difusão das moléculas com carga elétrica (íons) através dos canais das membranas por causa do princípio básico da física de que cargas elétricas iguais se repelem e cargas opostas se atraem. Por fim, o movimento molecular (e, portanto, as potenciais interações das moléculas) está diretamente correlacionado com a energia calórica; os solutos se deslocam mais rapidamente através da solução em temperaturas mais elevadas.

CAPÍTULO 5

Relembre e compreenda

5.1 b

5.2 a

5.3 e

5.4 a A calmodulina é uma proteína ligante de cálcio, que é inativa na ausência de Ca^{2+}.

5.5 d Os mensageiros lipossolúveis atravessam a membrana plasmática e atuam principalmente nos receptores citosólicos e nucleares.

5.6 b

5.7 d

5.8 a Os neurotransmissores e os hormônios são apenas dois dos muitos tipos de ligantes que atuam como moléculas de sinalização e primeiros mensageiros via ligação com um receptor.

5.9 e

5.10 b

Aplique, analise e avalie

5.1 O fármaco administrado ao paciente A muito provavelmente atua ao bloquear a fosfolipase A_2, enquanto o fármaco administrado ao paciente B bloqueia a lipo-oxigenase (ver Figura 5.12).

5.2 A perda crônica de exposição dos receptores cardíacos à norepinefrina provoca uma suprarregulação desse tipo de receptor (*i. e.*, haverá mais receptores no coração para a norepinefrina). O fármaco, sendo um agonista da norepinefrina (*i. e.*, capaz de ligar-se aos receptores de norepinefrina e ativá-los), é agora mais efetivo, visto que existem mais receptores para combinar-se com ele.

5.3 Nenhum. Como foi declarado que todas as seis respostas são mediadas pelo sistema cAMP, o bloqueio de qualquer uma das etapas relacionadas na questão eliminaria todas as seis respostas. Isso ocorre porque a cascata para todas as seis respostas é idêntica, desde o receptor até a formação de cAMP e a ativação da proteinoquinase dependente de cAMP. Por conseguinte, o fármaco deve estar atuando em um ponto além dessa quinase (p. ex., no nível da proteína fosforilada que medeia essa resposta).

5.4 Não na maioria das células, visto que existem outros mecanismos fisiológicos pelos quais os sinais que atuam sobre a célula podem aumentar a concentração citosólica de Ca^{2+}. Eles incluem (a) a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático induzida por segundo mensageiro e (b) os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem.

Avaliação dos princípios gerais

5.1 As Figuras 5.5 a e 5.9 mostram como o movimento dos íons é, por exemplo, controlado por primeiros e segundos mensageiros. Esses mensageiros podem abrir os canais iônicos ou ativar ou induzir a produção de transportadores iônicos nas membranas plasmáticas. Desse modo, os íons se deslocam entre os compartimentos líquidos no corpo, por exemplo, do líquido intersticial para o líquido intracelular.

5.2 Determinadas formas de sinalização celular demandam um aporte de ATP para formar AMP cíclico (cAMP), um importante segundo mensageiro, e fosforilar proteínas. Se não houvesse um equilíbrio homeostático da energia celular armazenada na ligação terminal das moléculas de ATP, a maioria das vias de sinalização das células seria deficiente ou impossível.

CAPÍTULO 6

Relembre e compreenda

6.1 b Os neurônios aferentes possuem terminações axônicas periféricas associadas a receptores sensoriais, corpos celulares no gânglio da raiz dorsal da medula espinal e terminações axônicas centrais que se projetam na medula espinal.

6.2 c Os oligodendrócitos formam bainhas de mielina no sistema nervoso central.

6.3 d Insira as concentrações de íons cloreto fornecidas na equação de Nernst; lembre-se de utilizar –1 como valência (Z).

6.4 d A, B e C estão corretos. Utilizando a equação de Nernst para calcular o potencial de equilíbrio do Na^+, são obtidos os valores de +31, +36 e +40 mV para A, B e C. Se o potencial de membrana fosse +42 mV, a força elétrica externa para o Na^+ seria maior do que o gradiente de concentração interno, de modo que o Na^+ iria se mover para fora da célula em cada um desses casos.

6.5 e Nem o Na^+ nem o K^+ estão em equilíbrio no potencial de repouso da membrana, porém a ação da bomba de Na^+/K^+ ATPase impede que o extravasamento pequeno, mas constante, de ambos os íons dissipe os gradientes de concentração.

6.6 a Como o Na^+ está mais longe de seu equilíbrio eletroquímico do que o K^+, haveria maior entrada de Na^+ em comparação com a saída de K^+, causando despolarização local e fluxo de correntes locais que iriam diminuir com a distância a partir do local de estímulo.

6.7 c Devido ao estado de abertura persistente dos canais de K^+ regulados por voltagem, a membrana é hiperpolarizada por um breve período de tempo no final de um potencial de ação. Quando finalmente ocorre fechamento dos canais de K^+ regulados por voltagem, os canais permeáveis de K^+ mais uma vez determinam o potencial de repouso da membrana.

6.8 d O PIPS causado pelo neurônio B irá se somar à (*i. e.*, subtrair-se da) amplitude do PEPS causada pelo disparo do neurônio A.

6.9 a A dopamina, como a norepinefrina e a epinefrina, é uma catecolamina neurotransmissora produzida pela modificação enzimática do aminoácido tirosina.

6.10 b A norepinefrina é o neurotransmissor liberado pelos neurônios pós-ganglionares nas células musculares lisas.

Aplique, analise e avalie

6.1 Ocorre pouca mudança no potencial de repouso da membrana quando a bomba é inicialmente interrompida, visto que a contribuição direta da bomba para a separação das cargas é muito pequena. Entretanto, com o passar do tempo, o potencial da membrana se despolariza progressivamente para zero, visto que os gradientes de concentração do Na^+ e K^+, que dependem das bombas de Na^+/K^+ ATPase e que dão origem ao potencial de membrana, se esgotam.

6.2 O potencial de repouso iria diminuir (*i. e.*, tornar-se menos negativo), visto que o gradiente de concentração que causa a difusão efetiva desse íon de carga positiva para fora da célula seria menor. O potencial de ação seria deflagrado com mais facilidade (*i. e.*, com estímulos menores), visto que o potencial de repouso estaria mais próximo do limiar. A repolarização seria mais lenta, visto que ela depende da difusão efetiva de K^+ para fora da célula, e o gradiente de concentração que impulsiona essa difusão é menor. Além disso, a pós-hiperpolarização seria menor.

6.3 O hipotálamo foi provavelmente lesado. Ele desempenha um papel crítico no apetite, na sede e na capacidade sexual.

6.4 O fármaco provavelmente bloqueia os receptores muscarínicos colinérgicos. Esses receptores nas células efetoras medeiam ações dos nervos parassimpáticos. Por conseguinte, o fármaco iria remover o efeito de alentecimento desses nervos sobre o coração, permitindo o aumento da frequência cardíaca. O bloqueio de seus efeitos sobre as glândulas salivares causaria ressecamento da boca. Sabemos que o fármaco não é um bloqueador dos receptores nicotínicos colinérgicos, visto que os músculos esqueléticos não são afetados.

6.5 Como o potencial de membrana das células em questão se despolariza (*i. e.*, torna-se menos negativo) quando os canais de Cl^- são bloqueados, pode-se assumir que houve difusão efetiva de Cl^- para dentro das células através desses canais antes do tratamento com o fármaco. Por conseguinte, pode-se prever, também, que esse influxo passivo estava sendo exatamente equilibrado pelo transporte ativo de Cl^- para fora das células.

6.6 Na ausência de acetilcolinesterase, maior quantidade de acetilcolina iria permanecer ligada aos receptores, e todas as ações normalmente produzidas pela acetilcolina seriam acentuadas. Por conseguinte, haveria uma acentuada constrição das pupilas, constrição das vias respiratórias, cólica e diarreia, sudorese, salivação, diminuição da frequência cardíaca e redução da pressão arterial. Por outro lado, nos músculos esqueléticos, que precisam se repolarizar após a excitação para que sejam novamente excitados, haveria fraqueza, fadiga e, por fim, incapacidade de contração. Com efeito, ocorre envenenamento letal com altas doses de inibidores da colinesterase, devido à paralisia dos músculos envolvidos na respiração. Esses compostos são usados terapeuticamente em baixas doses.

6.7 Esses canais de K^+, que se abrem depois de um pequeno retardo após o início de um potencial de ação, aumentam a difusão do K^+ para fora da célula, acelerando a repolarização. São também responsáveis pelo aumento da permeabilidade ao K^+ causado pela pós-hiperpolarização. Por conseguinte, o potencial de ação seria mais amplo (*i. e.*, de maior duração) e retornaria mais lentamente ao estado de repouso, e não haveria pós-hiperpolarização.

6.8 Se não existissem bombas de Cl^-, o potencial de membrana de repouso determinado por Na^+ e K^+ deslocaria Cl^- para fora da célula até o que o potencial de equilíbrio de Cl^- fosse igual ao potencial de membrana de repouso (–80 mV). Os valores conhecidos são colocados na equação de Nernst (com ajuste do sinal da constante de modo a levar em consideração a carga elétrica negativa de Cl^-), depois resolvendo pela $[Cl^-]$ obtém-se o seguinte:

$-80 = -61 \log (100/[Cl^-]in)$

$-80/-61 = \log 100 - \log [Cl^-]in$

$1{,}31 - 2 = -\log [Cl^-]in$

$4{,}88 \text{ mM} = [Cl^-]in$

Avaliação dos princípios gerais

6.1 O sistema nervoso autônomo controla muitas funções fisiológicas graças as suas subdivisões simpática e parassimpática. O padrão estrutural mais comum é a inervação dupla – órgãos que recebem sinais de neurônios da divisão simpática assim como da parassimpática – e, em geral, os efeitos desses sinais são opostos. Por exemplo, os potenciais de ação ao longo dos neurônios parassimpáticos aumentam a secreção e as contrações do sistema digestório, enquanto os potenciais de ação ao longo das vias simpáticas tendem a diminui-las. Graças a esse controle regulatório duplo, torna-se possível uma regulação mais precisa da função dos órgãos. Outros exemplos de controle regulatório duplo (simpático/parassimpático) podem ser encontrados na Figura 6.44.

6.2 O estabelecimento do potencial de membrana de repouso neuronal demonstra claramente pelo menos dois princípios gerais da fisiologia: troca controlada de material entre compartimentos e através das membranas celulares e os processos fisiológicos são determinados pelas leis da química e da física. A concentração e o movimento dos íons Na^+ e K^+ através das membranas plasmáticas são cuidadosamente controlados graças às propriedades hidrofóbicas da bicamada fosfolipídica, à ação das bombas Na^+/K^+ ATPase e ao controle de canais iônicos específicos. Uma vez estabelecidos os gradientes de concentração desses íons (e de íons associados) através da membrana, a primeira lei de Fick de difusão (Capítulo 4) e a atração e a repulsão elétrica entre íons possibilitam o armazenamento de energia (potencial elétrico) através da membrana. A energia potencial armazenada nesse gradiente é a base de substancial atividade celular nos nervos, na musculatura esquelética, no músculo cardíaco e em muitos outros tecidos.

6.3 Como foi discutido na Seção 6.1, alguns neurônios têm um grande número de dendritos – até mesmo 400.000 – que aumentam substancialmente a área de superfície para a célula receber impulsos de outros neurônios. Além disso, o córtex cerebral humano exibe intrincadas dobraduras (sulcos e giros) que aumentam significativamente a área de superfície. Como a Figura 6.39 mostra, a maioria das células dos hemisférios cerebrais está localizada a alguns milímetros da superfície. Esse pregueamento do córtex cerebral permite que mais células se alojem dentro dos limites impostos pelo crânio e, junto com um maior número de células, existe maior potencial de poder de processamento neural. Isso é parcialmente responsável pela avançada capacidade cognitiva e pelos comportamentos complexos dos seres humanos em comparação com animais com pregueamento menos complexo do córtex cerebral.

CAPÍTULO 7

Relembre e compreenda

Por exemplo, os fótons de luz constituem um estímulo adequado para os fotorreceptores dos olhos, enquanto o som é o estímulo adequado para as células ciliadas da orelha.

7.1 a

7.2 b Os potenciais receptores geram apenas correntes locais na membrana receptora, que traduz o estímulo; todavia, quando alcançam o primeiro nó de Ranvier, despolarizam a membrana para o limiar, e, nessa região, os canais de Na^+ regulados por voltagem iniciam os potenciais de ação. Além desse ponto, o potencial receptor diminui com a distância, enquanto os potenciais de ação propagam-se por todo o seu percurso até as terminações axônicas centrais.

7.3 d A inibição lateral aumenta o contraste entre a região no centro de um estímulo e as regiões nas bordas do estímulo, que aumenta a acuidade da localização do estímulo.

7.4 a O lobo occipital do córtex é o local inicial do processamento visual. (Ver Figura 7.13.)

7.5 e As sensações somáticas incluem aquelas da pele, dos músculos, ossos, tendões e articulações, mas não a codificação do som pelas células ciliadas cocleares.

7.6 b Uma pessoa míope (com miopia) tem o bulbo do olho demasiado longo. Quando os músculos ciliares estão relaxados e a lente está o mais plana possível, os raios luminosos paralelos de objetos distantes focalizam em frente à retina, enquanto os raios divergentes dos objetos próximos podem focalizar na retina. (Lembre-se de que, na visão normal, a contração dos músculos ciliares e uma lente arredondada são necessárias para a focalização dos objetos próximos.)

7.7 d Quando ocorre destruição do trato óptico direito, a percepção das imagens formadas na metade direita da retina de ambos os olhos é perdida, de modo que nada é visível do lado esquerdo do campo visual do indivíduo. (Ver Figura 7.31.)

7.8 a As ondas de pressão que se propagam pela cóclea fazem vibrar o ducto coclear, deslocando a membrana basilar contra a membrana tectória estacionária e inclinando as células ciliadas que estabelecem uma ponte entre a lacuna das duas.

7.9 c Com a súbita rotação da cabeça da esquerda para a direita, a inércia da endolinfa causa a sua rotação da direita para a esquerda em relação ao canal semicircular situado no plano horizontal. Esse fluxo de líquido provoca inclinação da cúpula e das células ciliadas inseridas dentro da ampola, o que influencia o disparo de potenciais de ação ao longo do nervo vestibular.

7.10 d "Umami" deriva de uma palavra japonesa que significa "delicioso"; a estimulação desses receptores do paladar pelo glutamato produz a percepção de um sabor agradável.

Aplique, analise e avalie

7.1 (a) O uso de fármacos para bloquear a transmissão nas vias que conduzem a informação sobre a dor para o encéfalo. Por exemplo, se a substância P é o neurotransmissor nas terminações centrais das fibras aferentes nociceptoras, administre um fármaco que bloqueie os receptores da substância P. (b) Seccione a raiz dorsal no nível de entrada das fibras nociceptoras para impedir a transmissão dos potenciais de ação para o sistema nervoso central. (c) Administre um fármaco capaz de ativar os receptores nas vias descendentes que bloqueiam a transmissão da informação dolorosa que está chegando ou ascendente. (d) Estimule os neurônios nessas mesmas vias descendentes para aumentar a sua atividade bloqueadora (analgesia produzida por estimulação ou, possivelmente, acupuntura). (e) Seccione as vias ascendentes que transmitem as informações dos aferentes nociceptores. (f) Trate das emoções, atitudes, memórias e outros fatores para diminuir a sensibilidade à dor. (g) Estimule fibras aferentes não de dor, de baixo limiar, para bloquear a transmissão através das vias de dor (TENS). (h) Bloqueie a transmissão no nervo aferente com um anestésico local, como novocaína ou lidocaína.

7.2 A informação sobre a temperatura é carreada através do sistema anterolateral para o encéfalo. As fibras desse sistema cruzam para o lado oposto do corpo, na medula espinal, no nível de entrada das fibras aferentes (ver Figura 7.20A). A lesão do lado esquerdo da medula espinal ou em qualquer parte do lado esquerdo do encéfalo contendo fibras das vias para a temperatura irá interferir na percepção de um estímulo de calor no lado direito. Por conseguinte, a lesão do córtex somatossensorial do hemisfério cerebral esquerdo (*i. e.*, do lado oposto ao estímulo) irá interferir na percepção do estímulo. A lesão da medula espinal no ponto em que as fibras do sistema anterolateral das duas metades da medula espinal cruzam para o lado oposto irá interferir na percepção do calor aplicado em ambos os lados do corpo, assim como o caso improvável de ocorrência de lesão em áreas relevantes de ambos os lados do encéfalo.

7.3 A visão ficaria restrita aos bastonetes; por conseguinte, seria normal em baixos níveis de iluminação (quando os cones não seriam estimulados). Entretanto, com níveis mais altos de iluminação, a visão clara de pequenos detalhes seria perdida, e tudo seria visto em tonalidades de cinza, sem visão de cores. Com iluminação muito clara, não haveria nenhuma visão, devido ao branqueamento da rodopsina dos bastonetes.

7.4 (a) A pessoa carece de um córtex visual primário funcionante. (b) A pessoa carece de um córtex visual de associação funcionante.

7.5 Visto que é frequente a convergência dos receptores somáticos em órgãos viscerais para vias ascendentes de receptores na pele, nos músculos e nas articulações (ver Figura 7.17), os médicos precisam estar cientes de que as queixas de dor em estruturas superficiais podem ser um indício de acometimento de uma estrutura mais profunda. Por exemplo, uma pessoa sofrendo um infarto do miocárdio pode se queixar de dor no membro superior esquerdo, um paciente com câncer gástrico pode sentir dor na parte média do dorso e um paciente com cálculo renal pode se queixar de dor na

parte superior da coxa ou no quadril. Ver na Figura 7.18 um mapa das regiões superficiais do corpo onde pode ser sentida dor referida de órgãos mais profundos.

Avaliação dos princípios gerais

7.1 Os nociceptores detectam estímulos sugestivos de lesão real ou potencial dos tecidos, que poderiam ameaçar a homeostasia. Ao possibilitar a percepção desses estímulos, os nociceptores não apenas ajudam a evitar os estímulos prejudiciais, mas também possibilitam respostas rápidas para minimizar as lesões, quando estas ocorrem (p. ex., puxar a mão rapidamente após encostar em uma panela quente). Desse modo, é possível evitar lesões como queimaduras ou cortes que ameaçam a homeostasia ao provocar perda de líquido do corpo. Outro exemplo seria a dor que evita temporariamente o uso de membros lesionados, dando tempo para a cicatrização dos mesmos de tal modo que a capacidade de locomoção não seja permanentemente comprometida ou evitando situações potencialmente fatais.

7.2 Um bom exemplo da importância da troca controlada entre os compartimentos extracelulares nos sistemas vestibular e auditivo é a endolinfa encontrada no ducto coclear e o aparelho vestibular. A concentração incomumente elevada de K^+ possibilita o fluxo da corrente elétrica para as células quando as ligações nas extremidades são esticadas, gerando um potencial receptor que resultam em liberação de neurotransmissores para as células ciliadas. Isso, por sua vez, gera potenciais de ação no neurônio aferente (ver Figura 7.41). Além disso, como em todos os neurônios e células excitáveis, a manutenção dos gradientes de concentração de Na^+ e K^+ entre os compartimentos de líquido intracelular e líquido extracelular pelas bombas Na^+/K^+ ATPase é crucial para a transmissão de potenciais de ação nos neurônios aferentes auditivos e vestibulares (ver Capítulo 6, Seção B).

7.3 Um excelente exemplo de estrutura corporal com área de superfície aumentada de modo a maximizar a função é a célula fotorreceptora. Pregas repetidas dos discos membranáceos nos cones e bastonetes aumentam substancialmente a área de superfície disponível para os fotopigmentos contendo retinal, tornando os olhos extremamente sensíveis à luz.

CAPÍTULO 8

Relembre e compreenda

8.1 d

8.2 c

8.3 a

8.4 b

8.5 e Ver Figuras 8.6 e 8.7.

8.6 b Se, por experiência, você verifica que um estímulo persistente, como o ruído de um ventilador, não tem relevância, existe uma redução da atenção consciente dirigida para o estímulo. Trata-se de um exemplo de “habituação”.

8.7 c A via dopaminérgica mesolímbica medeia a percepção da recompensa associada a comportamentos adaptativos, incluindo comportamentos dirigidos para metas relacionados com a preservação da homeostasia, como comer e beber.

8.8 d Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são os antidepressivos mais amplamente utilizados, embora outros tipos de antidepressivos também aumentem a sinalização pela norepinefrina.

8.9 a As memórias de “trabalho” ou de curto prazo são transferidas em novas memórias de longo prazo no processo da consolidação, que exige um hipocampo funcional. Quando ocorre destruição do hipocampo, as memórias de longo prazo previamente formadas permanecem intactas, porém há perda da capacidade de formar novas memórias.

8.10 c A área de Broca está localizada próximo à região do córtex motor do lobo frontal esquerdo, que controla a face; quando lesionada, os indivíduos apresentam “afasia expressiva”. Isso significa que eles compreendem a linguagem, porém são incapazes de articular seus próprios pensamentos em palavras.

Aplique, analise e avalie

8.1 Ocorre depleção da dopamina nos núcleos da base de indivíduos com doença de Parkinson, que são tratados terapeuticamente com agonistas da dopamina, habitualmente L-dopa. Entretanto, esse tratamento eleva os níveis de dopamina em outras partes do cérebro, onde os níveis de dopamina estavam previamente normais. A esquizofrenia está associada a níveis cerebrais elevados de dopamina, e os sintomas dessa doença aparecem quando os níveis de dopamina estão altos. O problema terapêutico inverso pode ser observado durante o tratamento da esquizofrenia com fármacos que reduzem a dopamina, o que algumas vezes provoca o aparecimento dos sintomas da doença de Parkinson.

8.2 Experimentos em animais anestesiados frequentemente envolvem a estimulação de uma parte do cérebro para observar os efeitos da atividade neuronal aumentada ou do dano (“lesão”) de uma área para observar os déficits resultantes. Esses experimentos realizados em animais, que carecem dos mecanismos complexos da linguagem dos seres humanos, não podem ajudar nos estudos da linguagem. Algumas vezes, as doenças simulam essas duas situações experimentais, e os estudos comportamentais dos déficits resultantes da linguagem em indivíduos com afasia, associados ao estudo de seus cérebros depois da morte, forneceram numerosas informações.

Avaliação dos princípios gerais

8.1 Um princípio geral da fisiologia, bem demonstrado na Figura 8.7, estabelece que a maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas regulatórios, com frequência atuando em oposição. A orexina e os neurônios monoaminérgico do sistema ativador reticular (SAR) competem com o centro do sono pela regulação do estado de consciência. Quando a orexina/os neurônios do SAR estão ativos, eles não apenas estimulam o córtex cerebral e promovem o estado de vigília, mas também inibem o centro do sono. Quando os neurônios do centro do sono se tornam ativos, o exato oposto ocorre.

8.2 Aparentemente, existe um ponto preestabelecido (*set point*) de homeostasia para o número de horas de sono necessárias para o ser humano. Além do aumento diário da atividade do sistema nervoso (SNC) que nos desperta, impulsos relacionados com a homeostasia da energia também impedem o prolongamento do sono (ver Figura 8.7). Por outro lado, a privação de sono é prejudicial para o sistema imune, provoca déficits cognitivos e de memória, pode resultar em redução da secreção de hormônio do crescimento e da velocidade de crescimento nas crianças. Se a privação de sono for prolongada, pode provocar psicose e até mesmo morte. Quando o sono é interrompido ou adiado por até mesmo um dia, a resposta consiste em episódios de "compensação do sono" como se algum fator ou substância química fosse desviado de seu ponto preestabelecido de homeostasia e precisasse ser restaurado de volta ao normal. A adenosina já foi proposta como sendo esse regulador homeostático do sono.

CAPÍTULO 9

Relembre e compreenda

9.1 a Uma única fibra ou célula muscular esquelética é composta de muitas miofibrilas.

9.2 e A faixa escura em um músculo estriado constituída pela banda A resulta dos filamentos espessos alinhados dentro das miofibrilas, de modo que o comprimento de um filamento espesso é igual à largura de uma banda A.

9.3 b À medida que os filamentos deslizam durante uma contração com encurtamento, a banda I torna-se mais estreita, de modo que a distância entre a linha Z e os filamentos espessos (no final da banda A) deve diminuir.

9.4 d Os receptores de DHP atuam como sensores de voltagem na membrana dos túbulos e estão ligados fisicamente aos receptores de rianodina na membrana do retículo sarcoplasmático. Quando um potencial de ação despolariza a membrana dos túbulos T, os receptores de DHP mudam de conformação e desencadeiam a abertura dos receptores de rianodina. Isso permite a difusão do Ca^{2+} do interior do retículo sarcoplasmático para dentro do citosol.

9.5 c Em uma contração espasmódica isométrica, a tensão começa a aumentar tão logo a excitação-contração seja completada e as primeiras pontes cruzadas comecem a se fixar. Em uma contração espasmódica isotônica, o acoplamento excitação-contração tem a mesma duração, porém o encurtamento da fibra é retardado até a fixação de um número suficiente de pontes cruzadas para mover a carga.

9.6 b Nos primeiros segundos de um exercício físico, a ação de massa favorece a transferência do fosfato de alta energia do fosfato de creatina para o ADP pela enzima creatinoquinase.

9.7 d As fibras oxidativo-glicolíticas rápidas constituem um tipo intermediário que sofre contração rápida, mas que resiste à fadiga. Utilizam ambos os sistemas de energia aeróbica e anaeróbica; por conseguinte, são fibras vermelhas com alto conteúdo de mioglobina (que facilita a produção de ATP pela fosforilação oxidativa), mas que também possuem capacidade moderada de produzir ATP através das vias glicolíticas. (Ver Quadro 9.3.)

9.8 c Nas células musculares lisas, os corpos densos desempenham o mesmo papel funcional que as linhas Z nas células musculares estriadas – servem como ponto de ancoragem para os filamentos finos.

9.9 b Quando a quinase da cadeia leve de miosina transfere um grupo fosfato do ATP para as cadeias leves de miosina das pontes cruzadas, a ligação e o ciclo das pontes cruzadas são ativados.

9.10 d O estiramento de uma camada de células de músculo liso unitário abre os canais iônicos regulados mecanicamente, causando uma despolarização que se propaga através das junções comunicantes, seguida de entrada do Ca^{2+} e contração. Isso não ocorre no músculo liso multiunitário.

9.11 e A quantidade de Ca^{2+} liberada durante um batimento cardíaco em repouso típico expõe menos da metade dos locais de ligação das pontes cruzadas dos filamentos finos. Os neurotransmissores autônomos e os hormônios podem aumentar ou diminuir a quantidade de Ca^{2+} liberada no citosol durante o acoplamento EC.

Aplique, analise e avalie

9.1 Em condições de repouso, a miosina já está ligada e hidrolisou uma molécula de ATP, resultando em uma molécula de miosina energizada ($M \cdot ADP \cdot P_i$). Como o ATP é necessário para desacoplar a ponte cruzada da miosina da actina no final do movimento das pontes cruzadas, a ausência de ATP irá resultar em rigidez cadavérica, e, neste caso, as pontes cruzadas ligam-se à actina, porém não são liberadas, deixando a miosina ligada à actina ($A \cdot M$).

9.2 A relação comprimento-tensão estabelece que a tensão máxima desenvolvida por um músculo diminui em comprimentos abaixo de L_0. Durante o encurtamento normal, à medida que o comprimento do sarcômero torna-se mais curto que o comprimento ótimo, a tensão máxima que pode ser gerada diminui. Com uma carga leve, o músculo continua se encurtando até que a sua tensão máxima seja exatamente igual à carga. Não existe a possibilidade de um

maior encurtamento, visto que, em comprimentos menores do sarcômero, a tensão seria menor que a carga. Quanto mais pesada a carga, menor a distância encurtada antes de alcançar o estado isométrico.

9.3 A tensão máxima é produzida quando a fibra é (a) estimulada com uma frequência de potencial de ação alta o suficiente para produzir uma tensão tetânica máxima e (b) está em seu comprimento ótimo L_0, quando os filamentos espessos e finos estão superpostos o suficiente para proporcionar o maior número de pontes cruzadas para a produção de tensão.

9.4 A tensão moderada – por exemplo, 50% da tensão máxima – é obtida pelo recrutamento de um número suficiente de unidades motoras para produzir esse grau de tensão. Se a tensão for mantida nesse nível por períodos prolongados de tempo, algumas das fibras ativas começarão a sofrer fadiga, e a sua contribuição para a tensão total irá diminuir. Entretanto, o mesmo nível de tensão total pode ser mantido pelo recrutamento de novas unidades motoras, à medida que algumas das originais sofrem fadiga. Neste ponto, por exemplo, poderia haver 50% das fibras ativas, 25% das fibras fatigadas e 25% das fibras ainda não recrutadas. Por fim, quando todas as fibras já tiverem sofrido fadiga, e não houver nenhuma unidade motora adicional para recrutamento, o músculo como um todo estará fatigado.

9.5 As unidades motoras oxidativas, tanto rápidas quanto lentas, serão afetadas em primeiro lugar por uma diminuição do fluxo sanguíneo, visto que elas dependem do fluxo sanguíneo para fornecer tanto o combustível – glicose e ácidos graxos – quanto o oxigênio necessário para metabolizar o combustível. As unidades motoras glicolíticas rápidas serão afetadas mais lentamente, uma vez que dependem predominantemente das reservas internas de glicogênio, que é metabolizado anaerobicamente pela glicólise.

9.6 Dois fatores levam à recuperação da força muscular. (a) Algumas fibras novas podem ser formadas pela fusão e desenvolvimento das células satélites indiferenciadas. Esse processo irá substituir algumas das fibras que foram lesadas, porém não todas. (b) Parte da força restaurada resulta da hipertrofia das fibras sobreviventes. Devido à perda das fibras no paciente, as fibras remanescentes precisam produzir mais força para mover uma determinada carga. As fibras remanescentes apresentam aumento na síntese de actina e miosina, resultando em aumento do diâmetro das fibras e, portanto, de sua força de contração.

9.7 Na ausência de íons cálcio extracelulares, o músculo esquelético contrai-se normalmente em resposta a um potencial de ação gerado em membrana plasmática, visto que o Ca^{2+} necessário para desencadear a contração provém totalmente do retículo sarcoplasmático nas fibras musculares. Entretanto, se o neurônio motor que inerva o músculo for estimulado em um meio desprovido de cálcio, o músculo não irá se contrair, visto que o influxo de Ca^{2+} do líquido extracelular para a terminação do nervo motor é necessário para desencadear a liberação de acetilcolina que, por sua vez, dispara um potencial de ação no músculo.

Em uma solução desprovida de cálcio, os músculos lisos não iriam responder à estimulação do nervo nem à membrana plasmática. A estimulação do nervo não teria nenhum efeito, visto que a entrada de Ca^{2+} nas terminações pré-sinápticas é necessária para a liberação de neurotransmissor. A estimulação da membrana celular do músculo liso tampouco iria causar uma resposta na ausência de Ca^{2+}, visto que, em todos os vários tipos de músculo liso, é necessária a entrada de Ca^{2+} extracelular para desencadear a contração. Em alguns casos, o Ca^{2+} externo inicia diretamente a contração; em outros casos, desencadeia a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (liberação de Ca^{2+} induzida pelo cálcio).

9.8 A elevação da concentração de Ca^{2+} no líquido extracelular iria aumentar a quantidade de Ca^{2+} que entra no citosol através dos canais de Ca^{2+} do tipo L. Isso iria resultar em maior despolarização das membranas celulares do músculo cardíaco durante os potenciais de ação. A força das contrações do músculo cardíaco também estaria aumentada, visto que essa maior entrada de Ca^{2+} iria desencadear maior liberação de Ca^{2+} através dos canais receptores de rianodina, e, portanto, haveria maior ativação do ciclo das pontes cruzadas.

9.9 Para ocorrer tétano incompleto, os potenciais de ação precisam acontecer mais perto uns dos outros (em termos de tempo) que a duração de um ciclo de contração-relaxamento. Frequência é o inverso da duração de um ciclo, portanto, para produzir tétano incompleto os potenciais de ação precisam ocorrer em uma frequência superior a 1/0,04 s, ou 25 potenciais de ação por segundo.

Avaliação dos princípios gerais

9.1 O controle da atividade das células marca-passo do músculo cardíaco pelos neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos é um excelente exemplo do princípio geral de que *a maioria das funções fisiológicas é controlada por múltiplos sistemas regulatórios, com frequência atuando em oposição.*

9.2 O deslocamento anterógrado das pontes cruzadas durante o ciclo das pontes cruzadas (*power stroke*) está associado a uma reação química na qual ADP e fosfato inorgânico (P_i) são os produtos liberados (ver etapa 2 na Figura 9.15). Durante a estimulação de alta frequência dos músculos, quando ocorrem repetidamente ciclos de pontes cruzadas, as concentrações de ADP e P_i se acumulam no citosol dos músculos. Por causa da lei de ação das massas, o acúmulo desses produtos inibe a velocidade da reação química e, portanto, o *power stroke* do ciclo das pontes cruzadas. Isso contribui para a redução da velocidade e da força da contração quando os músculos estão fadigados.

9.3 O princípio geral de que a troca controlada de material ocorre entre compartimentos e através das membranas celulares é demonstrado pelo movimento de Ca^{2+} e outros íons envolvidos no mecanismo acoplado de excitação-contração da

musculatura esquelética (ver Figuras 9.9 e 9.12). O movimento controlado de Na^+, K^+ e Ca^{2+} através das membranas plasmáticas das células musculares mantém o potencial de ação de repouso e possibilita a geração e a propagação dos potenciais de ação. O sequestro do Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático possibilita a manutenção do estado de repouso do músculo até que a liberação controlada de Ca^{2+} para o citosol ative o ciclo das pontes cruzadas e a contração muscular. O término da contração muscular exige o retorno do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático e para o líquido extracelular. Esse princípio também é demonstrado pelos fluxos iônicos no músculo cardíaco (ver Figura 9.40).

CAPÍTULO 10

Relembre e compreenda

10.1 b Os núcleos da base, o córtex sensorimotor, o tálamo, o tronco encefálico e o cerebelo são todos estruturas de nível intermediário, que criam um programa motor baseado na intenção de executar um movimento voluntário.

10.2 c Quando determinado músculo é alongado, os receptores de estiramento do fuso muscular enviam potenciais de ação ao longo das fibras aferentes que fazem sinapse sobre neurônios motores alfa para as fibras extrafusais daquele músculo, causando sua contração e trazendo-o de volta a seu comprimento antes do alongamento.

10.3 a Os potenciais de ação aferentes dos receptores de dor no pé esquerdo machucado estimulam o reflexo de retirada da perna esquerda (ativação dos músculos flexores e não dos extensores) e o padrão oposto na perna direita (reflexo extensor cruzado).

10.4 d A ativação dos neurônios motores gama iria causar contração das extremidades das fibras musculares intrafusais, estiramento dos receptores do fuso muscular, e os potenciais de ação resultantes iriam excitar de modo monossináptico os neurônios motores alfa que inervam as fibras extrafusais dos receptores de estiramento.

10.5 c Ver Figura 10.10.

10.6 V A maioria das vias corticoespinais descendentes cruza a linha média do corpo no bulbo.

10.7 F Os distúrbios do neurônio motor superior caracterizam-se, tipicamente, por hipotonia e espasticidade.

10.8 F O inverso é, na realidade, verdadeiro.

10.9 F Na doença de Parkinson, um déficit de dopamina dos neurônios da substância negra resulta em "tremores em repouso".

10.10 V A toxina do *Clostridium tetani* bloqueia especificamente a liberação de neurotransmissor dos neurônios que normalmente inibem os neurônios motores. O consequente desequilíbrio nos impulsos aferentes excitatórios e inibitórios provoca contrações espásticas dos músculos.

Aplique, analise e avalie

10.1 Nenhuma. Os neurônios motores gama são importantes para evitar o afrouxamento dos receptores de estiramento do fuso muscular; entretanto, quando esse reflexo é testado, as fibras intrafusais não estão flácidas. O teste é realizado com o joelho dobrado, o que alonga os músculos extensores na coxa (e as fibras intrafusais dentro dos receptores de estiramento). Por conseguinte, os receptores de estiramento são responsivos.

10.2 A via eferente do arco reflexo (neurônios motores alfa) não seria ativada, as células efetoras (as fibras musculares extrafusais) não seriam ativadas, e não haveria nenhuma resposta reflexa.

10.3 O desenho precisa ter sinapses excitatórias nos neurônios motores dos músculos extensores e flexores ipsolaterais.

10.4 Uma toxina que interfere nas sinapses inibitórias nos neurônios motores resultaria em desequilíbrio dos impulsos excitatórios para esses neurônios. Por conseguinte, os neurônios motores normais sob os demais aspectos iriam disparar de modo excessivo, resultando em aumento da contração muscular. Isso é exatamente o que ocorre no trismo em consequência da toxina produzida pelo bacilo do tétano.

10.5 Nos casos leves de tétano, os agonistas (estimuladores) do neurotransmissor dos interneurônios inibitórios, o ácido gama aminobutírico (GABA), podem desviar o equilíbrio de volta à inibição dos neurônios motores alfa. Nos casos mais graves, a paralisia pode ser induzida pela administração de fármacos de ação longa, que bloqueiam os receptores nicotínicos de acetilcolina na junção neuromuscular.

Avaliação dos princípios gerais

10.1 Ao contrário das células do músculo liso e do músculo cardíaco, que são regulados diretamente por impulsos excitatórios e inibitórios, as fibras da musculatura esquelética só recebem impulsos excitatórios e têm de ser inibidas indiretamente. A contração das fibras da musculatura esquelética é inibida quando potenciais de ação não chegam ao longo de seus neurônios motores alfa associados, de tal modo que a inibição precisa ocorrer no nível dos neurônios motores alfa. Os dendritos e os corpos celulares dos neurônios motores alfa, encontrados no tronco encefálico e na medula espinal, recebem impulsos excitatórios e inibitórios de interneurônios, neurônios sensitivos e neurônios nas vias descendentes. Quando há predominância de impulsos inibitórios, os neurônios motores alfa não produzem potenciais de ação e as fibras musculares inervadas por esses neurônios permanecem relaxadas.

10.2 Uma das contribuições do reflexo de afastamento para a homeostasia é a minimização da lesão tecidual que poderia resultar de um estímulo doloroso prolongado. O afastamento rápido de um membro de uma posição na qual poderia ser

cortado, queimado ou esmagado ajuda a minimizar a perda de sangue, de líquido tecidual e da função tecidual com consequente comprometimento da homeostasia.

CAPÍTULO 11

Relembre e compreenda

11.1 c

11.2 a

11.3 e

11.4 b

11.5 d

11.6 a Em qualquer concentração de hormônio, maior quantidade de A do que de B está ligada ao receptor

11.7 d O bócio resulta de disfunção da glândula tireoide.

11.8 e Lembre-se de que o hormônio tireóideo potencializa os efeitos da epinefrina e do SNS.

11.9 b

11.10 e Lembre-se de que existe uma grande reserva de tireoglobulina iodada nos folículos da tireoide.

11.11 c O baixo nível plasmático de Ca^{2+} diminui a carga filtrada de Ca^{2+}. Estimula também o paratormônio, que aumenta a reabsorção de Ca^{2+} pelo túbulo distal. Isso ajuda a evitar a perda adicional de Ca^{2+} na urina.

11.12 d O paratormônio é um potente estimulador da reabsorção óssea de Ca^{2+}.

11.13 V A T_4 é a principal forma circulante, porém a T_3 é mais ativa.

11.14 F A acromegalia está associada a hiperglicemia e hipertensão.

11.15 V

Aplique, analise e avalie

11.1 A epinefrina cai para níveis muito baixos durante o repouso e não aumenta durante o estresse. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos fornecem o único controle importante da medula suprarrenal.

11.2 O aumento da concentração de proteína ligadora resulta em mais T_3 e T_4 ligadas, reduzindo assim a concentração plasmática de T_3 livre e de T_4 livre. Isso provoca menos inibição por *feedback* negativo da secreção de TSH pela adeno-hipófise e o aumento da concentração de TSH faz com que a tireoide secrete mais T_3 e T_4 até a normalização da concentração de T_3 livre e de T_4 livre. O resultado final é aumento da concentração plasmática total de T_3 e T_4 – a maioria ligada a proteínas – mas T_3 livre e T_4 livre normais. Não ocorre hipertireoidismo porque apenas a concentrações das formas livres de T_3 e T_4 exercem efeitos nas células-alvo.

11.3 Destruição da adeno-hipófise ou do hipotálamo. Esses sintomas refletem a ausência, por ordem, do hormônio do crescimento, das gonadotropinas e do ACTH (o sintoma deve-se à consequente diminuição da secreção de cortisol). O problema consiste em hipossecreção primária dos hormônios da adeno-hipófise, ou hipossecreção secundária, visto que o hipotálamo não está secretando normalmente os hormônios hipofisiotrópicos.

11.4 A secreção de vasopressina e de ocitocina (os hormônios da neuro-hipófise) deve diminuir. Os hormônios da adeno-hipófise não seriam afetados, visto que a influência do hipotálamo sobre esses hormônios não é exercida pela conexão neural, mas pelos hormônios hipofisiotrópicos no sistema vascular portal.

11.5 A secreção de GH aumenta. A somatostatina, proveniente do hipotálamo, exerce normalmente um efeito inibitório sobre a secreção desse hormônio.

11.6 A absorção de Ca^{2+} nos intestinos estaria diminuída pela falta de superfície absortiva. A redução subsequente dos níveis sanguíneos de Ca^{2+} resultará em aumento da secreção de paratormônio (PTH). Isso é denominado hiperparatireoidismo secundário porque o aumento da secreção de PTH é secundário a queda dos níveis sanguíneos de Ca^{2+}.

11.7 A dose elevada da substância semelhante ao cortisol inibe a secreção de ACTH por inibição por retroalimentação (1) do hormônio de liberação da corticotropina do hipotálamo e (2) da resposta da adeno-hipófise a esse hormônio hipofisiotrópico. A ausência de ACTH provoca atrofia da glândula suprarrenal e diminui a sua secreção de cortisol.

11.8 O hipotálamo. O baixo nível basal de TSH indica que a hipófise está deficiente ou que está recebendo uma estimulação inadequada (TRH) do hipotálamo. Se a própria tireoide fosse deficiente, o nível basal de TSH estaria elevado, devido a menor inibição pelo HT por retroalimentação negativa. O aumento do TSH em resposta ao TRH mostra que a hipófise é capaz de responder a um estímulo e, portanto, tem pouca probabilidade de estar deficiente. Por conseguinte, o problema reside no hipotálamo, que está secretando uma quantidade insuficiente de TRH (na realidade, trata-se de uma situação muito rara).

11.9 Desnutrição *in utero*. Nem o hormônio do crescimento nem o hormônio tireóideo exercem efeito significativo no crescimento *in utero*, especialmente nos dois últimos trimestres de gravidez.

11.10 Os androgênios estimulam o crescimento, mas também causam a cessação final do crescimento por meio do fechamento das placas epifisárias. Por conseguinte, poderia haver um rápido estirão de crescimento em resposta aos androgênios, porém uma cessação prematura subsequente do crescimento. Os estrogênios exercem efeitos semelhantes.

Avaliação dos princípios gerais

11.1 Embora tenham muitas ações diferentes, a epinefrina, o cortisol e o hormônio de crescimento atuam nos adipócitos e no fígado para regular o equilíbrio energético. Eles o fazem por meio de estimulação da produção e/ou liberação de glicose pelos hepatócitos e a degradação nos adipócitos dos triglicerídeos em substratos energéticos que conseguem penetrar na corrente sanguínea. Não causa surpresa que uma função tão crucial como a homeostasia energética seja regulada por múltiplos fatores. Na verdade, esses três hormônios são apenas parte de um mecanismo de controle maior que regula o equilíbrio energético (ver Capítulo 16).

11.2 A estrutura da glândula tireoide difere da estrutura de outras glândulas endócrinas pelo fato de consistir em folículos preenchidos por coloide que contêm precursores hormonais. Esses precursores podem ser metabolizados para produzir hormônio tireóideo conforme necessário. Muito provavelmente essa estrutura evoluiu como uma adaptação à relativa raridade de iodo nas dietas animais, inclusive na dieta humana. Como o iodo é necessário para a síntese de hormônios tireóideo, ter uma grande reserva de precursores iodados extracelulares disponível na glândula tireoide garante que o hormônio tireóideo possa ser produzido mesmo se houver deficiência prolongada de iodo na dieta.

11.3 O paratormônio (PTH) é crucial ao mecanismo que regula a homeostasia dos íons cálcio. A ausência de PTH teria repercussões devastadoras para a saúde porque reduziria as concentrações sanguíneas de cálcio. O cálcio é crucial para o funcionamento apropriado de todos os tipos de tecido muscular, inclusive o tecido cardíaco, e também regula a função neuronal, entre outras ações. O hormônio antidiurético (vasopressina) contribui para o controle da pressão arterial e do balanço hídrico por causa de suas ações nos túbulos renais. Quando não há hormônio antidiurético, é difícil manter os níveis pressóricos e o corpo perde volumes consideráveis de água na urina. Isso, por sua vez, compromete ainda mais a pressão arterial e também modifica as concentrações de solutos no líquido extracelular. A tri-iodotironina (T_3, hormônio tireóideo), graças às suas ações calorigênicas, é uma parte importante do mecanismo de homeostasia da temperatura corporal. Quando não há T_3, a maioria das pessoas costuma desenvolver intolerância ao frio.

CAPÍTULO 12

Relembre e compreenda

12.1 b A redução do transporte de oxigênio para os rins aumenta a secreção de eritropoetina, que estimula a produção de eritrócitos pela medula óssea.

12.2 c

12.3 c O sangue no ventrículo direito é relativamente desoxigenado após retornar dos tecidos.

12.4 e A resistência é inversamente proporcional ao raio elevado à quarta potência e diretamente proporcional ao comprimento do vaso.

12.5 d Ver Figura 12.22.

12.6 d A grande área transversal total dos capilares resulta em fluxo sanguíneo muito lento.

12.7 a O aumento da pressão coloidosmótica reduziria a filtração de líquido dos capilares para os tecidos.

12.8 d As pressões são mais elevadas no circuito sistêmico, contudo, como o sistema cardiovascular é uma alça fechada, o fluxo tem de ser igual nos dois.

12.9 b O nó AV é o único ponto de condução entre os átrios e os ventrículos, e a propagação lenta através dele retarda o início da contração ventricular.

12.10 c A pressão diastólica neste exemplo é de 85; a adição de 1/3 da pressão de pulso fornece uma PAM de 101,7 mmHg.

12.11 d A redução do disparo para as arteríolas reduziria a resistência periférica e, portanto, reduziria a pressão arterial média para o normal.

12.12 e As células musculares ventriculares não possuem potencial marca-passo, e os canais de Ca^{2+} do tipo L não se abrem durante essa fase do potencial de ação, mesmo em células autorrítmicas.

12.13 c

12.14 a O aumento do disparo dos nervos simpáticos e a liberação de norepinefrina durante o exercício provocam constrição dos leitos vasculares nos rins, no trato GI e em outros tecidos para compensar a grande dilatação dos leitos vasculares musculares.

12.15 e O t-PA faz parte do sistema fibrinolítico que dissolve os coágulos.

Aplique, analise e avalie

12.1 Não. A diminuição do volume dos eritrócitos constitui, certamente, uma explicação possível, porém existe uma segunda: o indivíduo pode apresentar um volume normal de eritrócitos, mas um volume plasmático anormalmente aumentado. Convença-se disso ao escrever a equação do hematócrito da seguinte maneira:

Volume de eritrócitos/(volume de eritrócitos + volume plasmático)

12.2 Redução do raio do tubo à metade. A resistência é diretamente proporcional à viscosidade do sangue, porém inversamente proporcional à quarta potência do raio do tubo.

12.3 O platô do potencial de ação e a contração estariam ausentes. Você pode pensar que a contração iria persistir, visto que a maior parte do Ca^{2+} do acoplamento excitação-contração no coração provém do retículo sarcoplasmático. Entretanto, o sinal para a liberação desse Ca^{2+} é a sua entrada através da membrana plasmática.

12.4 O nó SA não está funcionando, e os ventrículos estão sendo impulsionados por um marca-passo no nó AV ou no feixe de His.

12.5 O indivíduo apresenta estenose da valva aórtica. Normalmente, a resistência através da valva aórtica é tão pequena que existe apenas uma diferença de pressão mínima entre o ventrículo esquerdo e a aorta durante a ejeção ventricular. No exemplo fornecido aqui, a grande diferença de pressão indica que a resistência através da valva deve ser muito alta.

12.6 Essa questão é análoga à questão 12.5, visto que a grande diferença de pressão através de uma valva enquanto a valva está aberta indica um estreitamento valvar anormal – neste caso, da valva AV esquerda.

12.7 Diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade. São efeitos mediados pelos nervos simpáticos nos receptores beta-adrenérgicos do coração.

12.8 120 mmHg. *PAM* = *PD* + 1/3 (*PS* – *PD*).

12.9 O medicamento deve ter causado dilatação das arteríolas dos rins o suficiente para reduzir a sua resistência em 50%. O fluxo sanguíneo para um órgão é determinado pela pressão arterial média e pela resistência do órgão ao fluxo. Outro aspecto importante pode ser deduzido aqui: se a pressão arterial média não sofreu nenhuma alteração, apesar de uma queda de 50% da resistência renal, então a resistência de algum outro órgão ou o débito cardíaco verdadeiro aumentaram.

12.10 O experimento sugere que a acetilcolina provoca vasodilatação através da liberação de óxido nítrico ou de alguns outros vasodilatadores das células endoteliais.

12.11 Uma baixa concentração de proteínas plasmáticas. A pressão capilar é menor que o normal, se o for, e, portanto, não pode estar causando o edema. Outra possibilidade é de aumento da permeabilidade capilar às proteínas plasmáticas, como ocorre nas queimaduras.

12.12 20 mmHg/ℓ por minuto. *RPT* = *PAM/DC*.

12.13 Nada. O débito cardíaco e a *RPT* permaneceram inalterados, de modo que o seu produto, a *PAM*, também permanece inalterada. Essa questão enfatiza que a *PAM* depende do débito cardíaco, mas não da combinação da frequência cardíaca com o volume sistólico que produz o débito cardíaco.

12.14 Ela aumenta. Existem vários impulsos que seguem um trajeto pelos nervos a partir dos barorreceptores arteriais. Quando esses nervos são seccionados, o número de impulsos que alcançam o centro cardiovascular bulbar cai para zero, exatamente como ocorreria em condições fisiológicas se houvesse uma acentuada redução da pressão arterial média. Por conseguinte, o centro cardiovascular bulbar responde aos impulsos ausentes aumentando de modo reflexo a pressão arterial.

12.15 Ele diminui. A hemorragia não causa nenhuma alteração imediata do hematócrito, visto que os eritrócitos e o plasma são perdidos na mesma proporção. À medida que o líquido intersticial começa a entrar nos capilares, entretanto, ele expande o volume plasmático e diminui o hematócrito. (Isso ocorre muito cedo para que tenha ocorrido a síntese de novos eritrócitos.)

12.16 Usando a seguinte equação, pressão arterial média (*PAM*) = pressão arterial diastólica (*PAD*) + 1/3(pressão arterial sistólica [*PAS*] – *PAD*), colocando 85 para a *PAM* e 105 para PAS, e o valor da *PAD* seria 75 mmHg. A pressão diferencial = *PAS* – *PAD* ou, neste caso, 105 – 75 = 30 mmHg.

12.17 As pessoas que recebem transplantes cardíacos conseguem aumentar o débito cardíaco durante exercícios físicos de duas maneiras. Quando o exercício físico começa, epinefrina é liberada pela medula suprarrenal e os receptores beta-adrenérgicos no coração são estimulados. Isso aumenta frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca do mesmo modo que aconteceria em resposta à liberação de norepinefrina diretamente pelos neurônios simpáticos. A diferença é que a resposta surge mais tardiamente. Além disso, quando o indivíduo começa o exercício e o retorno venoso para o coração está aumentado, o volume diastólico final aumenta. Isso desencadeia o mecanismo de Frank-Starling, aumentando o volume sistólico e contribuindo para o aumento do débito cardíaco.

12.18 Na derivação aVR, os polos elétricos da derivação estão orientados de modo quase oposto ao da derivação I (D I). A derivação I é um vetor orientado do lado direito do corpo para o polo positivo no membro superior esquerdo, enquanto a derivação aVR é um vetor orientado do lado esquerdo do corpo para um polo positivo no membro superior direito. Assim, se a onda de despolarização para o polo positivo na derivação I gerar uma onda P positiva, pode-se esperar que a mesma onda de despolarização se afaste do polo positivo na derivação aVR e produza uma onda P invertida (côncava).

12.19 O volume sistólico pode ser determinado pela colocação dos valores do débito cardíaco e da frequência cardíaca na equação: débito cardíaco (*DC*) × frequência cardíaca (*FC*); 5.400 mℓ/min = 75 bpm (bpm) × volume sistólico (*VS*); portanto, *VS* = 72 mℓ. A seguir, o volume diastólico final (*VDF*) pode ser determinado usando a equação: *VS* = *VDF* – volume sistólico final (*VSF*): 72 mℓ = VDF – 60; portanto, *VDF* = 132 mℓ. Por fim, a fração de ejeção (*FE*) é *FE* = *VS/VDF*, portanto *FE* = 72 mℓ/132 mℓ = 54,5%.

Avaliação dos princípios gerais

12.1 Os hormônios do sistema endócrino representam informações vitais que integram a função de células e órgãos distribuídos pelo corpo. O sistema circulatório leva de modo rápido e eficiente o sangue e quaisquer hormônios que ele contenha para todas as células do corpo. Sem esse sistema de transporte de informações, o sistema endócrino não poderia funcionar apropriadamente na regulação da homeostasia.

12.2 Embora seja possível que a diferença no número de válvulas da valva cardíaca seja uma variante do desenvolvimento, uma diferença evidente nas demandas funcionais das duas valvas atrioventriculares é a pressão que elas precisam suportar. No pico da sístole, o gradiente pressórico típico através da valva atrioventricular direita (valva tricúspide) é de aproximadamente 25 mmHg (pressão sistólica pulmonar), enquanto a pressão através da valva atrioventricular esquerda (valva mitral) é de aproximadamente 120 mmHg (pressão sistólica sistêmica). Se houver menos uma válvula, a valva atrioventricular esquerda tem uma área menor no local onde as margens das válvulas da valva precisam coaptar. Parece provável que essa estrutura torne isso menos suscetível à falência apesar da maior pressão enfrentada.

12.3 O fígado produz proteínas plasmáticas em uma taxa que mantém a concentração plasmática das mesmas dentro de uma faixa estreita. As proteínas plasmáticas não atravessam livremente as paredes capilares e sua concentração determina o valor $\tau_{C,}$ a principal força que se opõe ao fluxo maciço de líquido do plasma para o líquido intersticial (ver Figura 12.45). A manutenção dessas forças é essencial para o controle do movimento do líquido entre os compartimentos intersticial e plasmático. A incapacidade do fígado de manter a concentração plasmática das proteínas plasmáticas em indivíduos com desnutrição proteica (*kwashiorkor*) ou com lesão hepática resulta em filtração excessiva de líquido do plasma e edema tecidual.

CAPÍTULO 13

Relembre e compreenda

13.1 e Se a pressão alveolar (P_{alv}) for negativa em relação à pressão atmosférica (P_{atm}), a força propulsora para o fluxo de ar é para dentro (da atmosfera para dentro dos pulmões).

13.2 a Para uma mesma alteração da pressão transpulmonar, o pulmão com menos complacência (*i. e.*, mais rígido) terá menor alteração de seu volume.

13.3 a A ventilação minuto total consiste no espaço morto mais a ventilação alveolar. A ventilação minuto é a frequência respiratória (12 respirações por minuto) multiplicada pelo volume corrente (500 mℓ/respiração) = 6.000 mℓ/min. Ao subtrair desta a ventilação alveolar (4.200 mℓ/min), obtêm-se 1.800 mℓ/min.

13.4 d Um aumento da P_{O_2} alveolar resulta de aumento da ventilação alveolar (suprimento de oxigênio) em relação à taxa metabólica (consumo de oxigênio).

13.5 c A relação entre a P_{O_2} arterial e a saturação do oxigênio arterial é descrita pela curva de dissociação oxigênio-hemoglobina. O maior aumento na saturação de oxigênio para a mesma alteração da P_{O_2} ocorre na parte mais inclinada da curva – a P_{O_2} entre 40 e 60 mmHg.

13.6 b Aumentos da temperatura corporal, diminuição do pH sanguíneo e aumentos do *DPG* causam desvio da curva oxigênio-hemoglobina para baixo, resultando em menor saturação de oxigênio, na mesma P_{O_2}.

13.7 b Existem formas de asma que não são primariamente causadas pela presença de alergênios. Entre os exemplos estão a asma induzida por exercício ou a induzida por ar frio.

13.8 e A acidose respiratória (aumento da P_{CO_2} sanguínea e redução do pH) constitui um importante estímulo para a ventilação – mediada por aferentes dos quimiorreceptores periféricos e por um aumento na atividade dos quimiorreceptores centrais.

13.9 c Em virtude da forma da curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, pequenos aumentos da P_{O_2} devido a um aumento da ventilação não podem saturar totalmente a hemoglobina. Quando o sangue dessaturado mistura-se com o sangue saturado, a mistura ainda é hipoxêmica.

13.10 c Lembre-se de que a capacidade pulmonar é a soma de pelo menos dois volumes. A capacidade inspiratória é a soma do volume corrente com o volume de reserva inspiratório.

Aplique, analise e avalie

13.1 200 mℓ/mmHg.

Complacência pulmonar =Δ volume pulmonar/Δ ($P_{alv} - P_{ip}$)
= 800 mℓ/[0 – (–8)] mmHg
– [0 – (–4)] mmHg
= 800 mℓ/4 mmHg = 200 mℓ/mmHg

13.2 Mais subatmosférica do que o normal. A diminuição do nível de surfactante leva a menor complacência dos pulmões (*i. e.*, a maior dificuldade de expansão). Por conseguinte, é necessária maior pressão transpulmonar ($P_{alv} - P_{ip}$) para expandi-los em determinado grau.

13.3 Não.

Ventilação alveolar = (volume corrente – espaço morto) × frequência respiratória
= (250 mℓ – 150 mℓ)/respiração × 20 incursões respiratórias/min
= 2.000 mℓ/min

A ventilação alveolar normal é de cerca de 4.000 mℓ/min em um adulto de 70 kg.

13.4 O volume do tubo de respiração constitui um espaço morto adicional, de modo que a ventilação pulmonar total deve ser aumentada para que a ventilação alveolar permaneça constante.

13.5 A P_{O_2} alveolar será maior que o normal, e a P_{CO_2} alveolar será menor. Para compreender melhor o motivo disso, faça uma revisão dos fatores que determinam as pressões dos gases alveolares (ver Quadro 13.5).

13.6 Não. A hipoventilação reduz a P_{O_2} arterial, porém apenas porque ela diminui a P_{O_2} alveolar. Isto é, na hipoventilação, tanto a P_{O_2} alveolar quanto a P_{O_2} arterial estão diminuídas em grau essencialmente igual. Neste problema, a P_{O_2} alveolar está normal, e, portanto, o indivíduo não está hipoventilando. Por conseguinte, a P_{O_2} arterial baixa deve representar um defeito, que causa uma discrepância entre a P_{O_2} alveolar e a P_{O_2} arterial. As possibilidades incluem comprometimento da difusão, desvio de sangue do lado direito do coração para o lado esquerdo através de um orifício na parede cardíaca e desequilíbrio entre o fluxo de ar e o fluxo sanguíneo nos alvéolos.

13.7 Não em repouso, se o defeito não for muito grave. Lembre-se de que o equilíbrio do ar alveolar e do sangue capilar pulmonar é normalmente tão rápido que ocorre bem antes da extremidade dos capilares. Por conseguinte, mesmo embora a difusão possa ser retardada, como neste problema, pode haver ainda tempo suficiente para que seja alcançado o equilíbrio. Por outro lado, o tempo para o equilíbrio é diminuído durante o exercício, e é muito mais provável que ocorra incapacidade de equilibrar, resultando em diminuição da P_{O_2} arterial.

13.8 Apenas um pequeno percentual (especificamente, cerca de 200 mℓ de O_2/ℓ de sangue a cerca de 215 mℓ de O_2/ℓ de sangue). O motivo pelo qual o aumento é tão pequeno é que quase todo o oxigênio no sangue é transportado ligado à hemoglobina, e a hemoglobina está quase 100% saturada na P_{O_2} arterial alcançada com a respiração de ar ambiente. A P_{O_2} arterial elevada obtida com a respiração de 100% causa um aumento diretamente proporcional no volume de oxigênio dissolvido no sangue (os 15 mℓ adicionais), porém ainda permanece uma pequena fração do oxigênio total no sangue. Faça uma revisão dos números fornecidos neste capítulo.

13.9 Todos. O sangue venoso contém produtos do metabolismo liberados pelas células, como dióxido de carbono.

13.10 Cessaria. A respiração depende da aferência descendente do bulbo para os nervos que suprem o diafragma e os músculos intercostais inspiratórios.

13.11 a A combinação de hipercapnia (P_{CO_2} elevada devido ao aumento do CO_2 inspirado) e hipoxia (devido à diminuição do O_2 inspirado) aumenta acentuadamente a ventilação ao estimular os quimiorreceptores centrais e periféricos. Embora o CO diminua o conteúdo de O_2, os quimiorreceptores não são estimulados, e a ventilação não aumenta.

13.12 Esses pacientes apresentam hiperventilação profunda, com acentuado aumento tanto na profundidade quanto na frequência da ventilação. O estímulo, principalmente por intermédio dos quimiorreceptores periféricos, consiste no aumento acentuado da concentração arterial de íons hidrogênio, devido aos ácidos produzidos. A hiperventilação causa aumento da P_{O_2} arterial e diminuição da P_{CO_2} arterial.

13.13 Na derivação anatômica, o sangue passa pelos pulmões sem ser exposto a qualquer ar alveolar. Por conseguinte, aumentos da P_{O_2} alveolar causados por aumento do O_2 inspirado não irão afetar a P_{O_2} do sangue desviado. Por outro lado, ainda existe algum sangue fluindo através de uma região do pulmão com desequilíbrio ventilação-perfusão. Por conseguinte, a elevação da P_{O_2} nos alvéolos pode aumentar a P_{O_2} nesse sangue, que, quando misturado com o sangue que deixa outras áreas do pulmão, pode aumentar o sangue na veia pulmonar e, portanto, na circulação arterial.

Avaliação dos princípios gerais

13.1 A lei de Boyle (ver Figura 13.8) explica que a pressão exercida por um número constante de moléculas de gás (em temperatura constante) é inversamente proporcional ao volume de um recipiente. Por conseguinte, quando o volume dos pulmões aumenta durante a ventilação com pressão negativa, a queda resultante da pressão “puxa” o ar para os pulmões (inspiração). Por outro lado, quando os pulmões desinsuflam, a pressão em seu interior aumenta e “empurra” o ar para fora dos pulmões (expiração). A lei de Laplace (Figura 13.17) demonstra que quanto maior for o raio de uma esfera (p. ex., um alvéolo), menor a tensão superficial. Isso explica a necessidade do surfactante pulmonar, que diminui a tensão superficial nos alvéolos menores, impedindo assim que eles colapsem. A lei de Dalton estabelece que, em uma mistura de gases, a pressão exercida por cada gás é independente da pressão exercida pelos outros gases e é proporcional à porcentagem desse gás na mistura. Isso explica, portanto, por que a pressão parcial de oxigênio no ar ao nível do mar é igual a 0,21 × 760 mmHg ou 160 mmHg. A lei de Henry estabelece que a quantidade de gás dissolvido em um líquido será diretamente proporcional à pressão parcial do gás com o qual o líquido está em equilíbrio. Isso é extremamente importante para a compreensão da transferência de oxigênio do gás alveolar para o sangue. Por fim, as propriedades alostéricas singulares da hemoglobina, mostradas nas Figuras 13.26 e 13.29, possibilitam o transporte apropriado de oxigênio dos pulmões para os tecidos. À medida que o CO_2 se difunde para fora dos capilares

pulmonares, a queda da concentração sanguínea de CO_2 desvia a curva de dissociação do oxigênio para a esquerda, possibilitando maior captação de oxigênio. Em contrapartida, à medida que o sangue penetra nos tecidos, o dióxido de carbono se difunde para o sangue e isso provoca o desvio da curva de dissociação do oxigênio para direita, possibilitando maior aporte de oxigênio para os tecidos.

13.2 O fato de a parede alveolar ser muito delgada minimiza a barreira à difusão de oxigênio e dióxido de carbono e possibilita a transferência eficiente de gases para dentro e para fora do sangue (Figura 13.4). A ramificação múltipla das vias respiratórias em bronquíolos respiratórios e alvéolos e a ramificação da artéria pulmonar nas arteríolas pulmonares e capilares aumentam substancialmente a área de superfície para troca gasosa (Figura 13.3).

13.3 Alguns dos fatores que influenciam a ventilação alveolar estão resumidos na Figura 13.40. Os três principais fatores estimulatórios no sangue são a diminuição da P_{O_2}, o aumento dos ácidos não voláteis e a elevação da P_{CO_2}. Em contrapartida, a redução dos ácidos e da P_{CO_2} no sangue inibe a ventilação. Esses fatores atuam, com frequência, de modo oposto durante a adaptação à hipoxia consequente, por exemplo, a grandes altitudes. Nesse caso, a P_{O_2} cai em decorrência da redução da pressão barométrica. O consequente aumento da ventilação alveolar (Figura 13.35) provoca queda da P_{CO_2} (hiperventilação). Essa alcalose respiratória atenua o aumento da ventilação alveolar que, de outro modo, ocorreria na hipoxia arterial.

CAPÍTULO 14

Relembre e compreenda

14.1 c A principal força impulsora que favorece a filtração de líquido do capilar glomerular para o espaço de Bowman é a pressão arterial capilar glomerular (P_{CG}).

14.2 c Para que uma substância apareça na urina em uma velocidade mais rápida do que a sua velocidade de filtração, ela também precisa ser ativamente concentrada no líquido tubular.

14.3 a A sudorese excessiva irá diminuir o volume sanguíneo. Isso resulta em mecanismos compensatórios para preservar a água corporal total, incluindo uma diminuição na produção de urina (antidiurese).

14.4 e A ureia é retida no interstício medular e é um soluto osmoticamente ativo. O consequente aumento na tonicidade ajuda a manter o gradiente para manter a absorção passiva de água medular.

14.5 a Uma diminuição no aporte de sódio estimula a renina, devido à redução do aporte de Na^+ na mácula densa. Essa redução é detectada e resulta em aumento da liberação de renina pelas células justaglomerulares.

14.6 c O paratormônio estimula a reabsorção de Ca^{2+} nos túbulos distais do néfron, diminuindo, assim, a excreção de Ca^{2+}. Como o paratormônio está aumentado nos estados hipocalcêmicos, a consequente diminuição da excreção de Ca^{2+} ajuda a restaurar o nível sanguíneo de Ca^{2+} para a normalidade.

14.7 c A secreção de amônia no túbulo renal é uma maneira de livrar o corpo do excesso de íons hidrogênio (acidose metabólica).

14.8 b Um aumento da ventilação maior do que a taxa metabólica "elimina" o CO_2 e resulta em diminuição da P_{CO_2} arterial. Devido ao tamponamento dos íons bicarbonato, isso aumenta o pH arterial (alcalose respiratória).

14.9 e Os néfrons corticais não apresentam alças de Henle ou possuem alças de Henle curtas. Apenas os néfrons justamedulares têm alças longas de Henle, que mergulham na medula renal e criam um interstício hiperosmótico através do sistema de multiplicação por contracorrente.

14.10 a Quando os corpúsculos renais são acometidos por doença, eles aumentam acentuadamente sua permeabilidade às proteínas. Além disso, os túbulos proximais enfermos são incapazes de remover a proteína filtrada do lúmen tubular, resultando em aumento da proteína na urina (proteinúria).

Aplique, analise e avalie

14.1 Não. Trata-se de uma possibilidade, porém existe outra. A substância T pode ser secretada pelos túbulos.

14.2 Não. Trata-se de uma possibilidade, mas existe outra. A substância V pode ser filtrada e/ou secretada, porém a substância V que entra no lúmen por essas vias pode ser totalmente reabsorvida.

14.3 125 mg/min. A quantidade de qualquer substância filtrada por unidade de tempo é fornecida pelo produto da *TFG* e concentração plasmática filtrável da substância – neste caso, 125 mℓ/min × 100 mg/100 mℓ = 125 mg/min.

14.4 A concentração plasmática poderia ser tão elevada que o T_m para o aminoácido seria ultrapassado, de modo que todo o aminoácido filtrado não seria reabsorvido. Uma segunda possibilidade é a existência de um defeito específico no transporte tubular desse aminoácido. Uma terceira possibilidade é a presença de algum outro aminoácido no plasma em altas concentrações, competindo pela reabsorção.

14.5 Não. A ureia é filtrada e, em seguida, parcialmente reabsorvida. A razão pela qual a sua concentração no túbulo é mais alta que no plasma é que uma quantidade relativamente maior de água do que de ureia é reabsorvida. Por conseguinte, a ureia no túbulo torna-se concentrada. Embora a concentração de ureia na urina seja maior que a do plasma, a quantidade excretada é menor do que a carga filtrada (*i. e.*, ocorre reabsorção efetiva).

14.6 Todos estariam diminuídos. O transporte de todas essas substâncias está acoplado, de uma maneira ou de outra, com o do Na^+.

14.7 A TFG não iria diminuir tanto, e a secreção de renina não iria aumentar tanto em um indivíduo que não esteja utilizando o medicamento. Os nervos simpáticos constituem uma importante via para ambas as respostas durante a hemorragia.

14.8 Haverá pouco ou nenhum aumento na secreção de aldosterona. O principal estímulo para o aumento de aldosterona é a angiotensina II; todavia, esta substância é formada a partir da angiotensina I pela ação da enzima conversora de angiotensina, de modo que o bloqueio dessa enzima irá bloquear a via.

14.9 b A excreção urinária no estado de equilíbrio dinâmico precisa ser menor do que o cloreto de sódio ingerido por uma quantidade igual àquela perdida no suor e nas fezes. Essa quantidade é normalmente muito pequena, inferior a 1 g/dia, de modo que a excreção urinária, neste caso, é igual a cerca de 11 g/dia.

14.10 Se houve lesão do hipotálamo, pode ocorrer secreção inadequada de ADH. Isso causaria a perda de um grande volume de urina, com tendência a desidratar a pessoa, fazendo com que sinta sede. Naturalmente, a área do cérebro envolvida na sede pode ter sofrido lesão.

14.11 Trata-se de aldosteronismo primário ou síndrome de Conn. Como a aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+, haverá retenção corporal total de Na^+ e perda de K^+. É interessante observar que o indivíduo nessa situação na verdade retém uma quantidade muito pequena de Na^+, visto que a excreção urinária de Na^+ normaliza-se depois de alguns dias, apesar da presença contínua de níveis elevados de aldosterona. Uma explicação é que tanto a TFG quanto o fator natriurético atrial aumentam em consequência da retenção inicial de Na^+.

14.12 O balanço de sódio e o da água tornam-se negativos, devido à excreção aumentada dessas substâncias na urina. O indivíduo também irá apresentar uma redução da concentração plasmática de íons bicarbonato e irá desenvolver acidose metabólica, devido à excreção aumentada de íons bicarbonato. Os efeitos sobre o estado do equilíbrio acidobásico são explicados pelo fato de que a secreção de íons hidrogênio – bloqueada pelo medicamento – é necessária tanto para a reabsorção de HCO_3^- quanto para a excreção de íons hidrogênio (contribuição de novo HCO_3^- para o sangue). O aumento da excreção de Na^+ reflete o fato de que grande parte da reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal é realizada por contratransporte de Na^+/H^+. Por conseguinte, ao bloquear a secreção de íons hidrogênio, o medicamento também bloqueia parcialmente a reabsorção de Na^+. Ocorre aumento da excreção de água, uma vez que a incapacidade de reabsorver Na^+ e HCO_3^- diminui a reabsorção de água (lembre-se de que a reabsorção de água é secundária à reabsorção de solutos), resultando em diurese osmótica.

14.13 O uso exagerado de diurético pode provocar hipovolemia significativa, que resulta em aumento da liberação de renina pelos rins (ver Figura 14.24). O consequente aumento da angiotensina II e, portanto, da aldosterona provoca aumento da secreção tubular distal de íons hidrogênio (predominantemente na forma de NH_4^+) por causa de sua troca por sódio (ver Figura 14.35). Como foi mostrado na Seção 14.15, a maioria dos diuréticos não apenas promove aumento da excreção de sódio (o efeito desejado), mas também aumenta a excreção de potássio. A consequente depleção de potássio consegue estimular discretamente a secreção tubular de íons hidrogênio. Esses dois fatores – elevação dos níveis de aldosterona e depleção de potássio – promovem aumento da reabsorção de todo o bicarbonato filtrado, bem como a geração de bicarbonato novo a partir de glutamina (ver Figura 14.35). Isso pode provocar alcalose metabólica acentuada com possíveis efeitos substanciais em múltiplos sistemas de órgãos.

Avaliação dos princípios gerais

14.1 A anatomia do corpúsculo renal é idealmente adaptada para a filtração do plasma. Como foi mostrado na Figura 14.4, os capilares fenestrados do glomérulo possibilitam a filtração do plasma, mas impedem a perda de moléculas maiores como a albumina. O aparelho justaglomerular está idealmente localizado para detectar a quantidade de sódio no túbulo distal de modo que a secreção de renina possa ser regulada de modo apropriado. A posição anatômica das arteríolas aferentes e eferentes propicia a regulação precisa da pressão arterial no glomérulo, regulando assim a taxa de filtração glomerular.

14.2 A análise das forças físicas como a pressão hidrostática, que determina o movimento efetivo do plasma para fora dos capilares (forças de Starling; Figura 14.8) é crucial para a compreensão da taxa de filtração glomerular final. A expressão da enzima anidrase carbônica nas células epiteliais tubulares catalisa a conversão de H_2O e CO_2 em H_2CO_3, que depois é degradado para fornecer H^+ para secreção para o lúmen tubular e HCO_3^- para reabsorção para o líquido intersticial. O equilíbrio dessa reação obedece à lei da química denominada ação das massas (ver Capítulo 3).

14.3 Existem vários aportes estimulatórios e inibitórios envolvidos no controle da vasopressina (Figuras 14.26 a 14.28). Por exemplo, a elevação da osmolaridade sanguínea aumenta a concentração de vasopressina por meio de estimulação do osmorreceptor central, enquanto o aumento do volume plasmático reduz os níveis de vasopressina por meio de estimulação dos barorreceptores de baixa pressão existentes no coração. Portanto, uma pessoa com osmolaridade e volume plasmático aumentados em decorrência de, por exemplo, consumo extremamente alto de sal, apresentaria um aumento menor da vasopressina do que uma pessoa com aumento da osmolaridade e volume plasmático diminuído, que pode ocorrer durante desidratação.

CAPÍTULO 15

Relembre e compreenda

15.1 c Quando o conteúdo do estômago, que é muito ácido, passa para o intestino delgado, ele estimula a liberação de secretina que circula para o pâncreas e estimula a liberação de HCO_3^- no intestino delgado. Isso neutraliza o ácido e protege o intestino delgado.

15.2 d A liberação de GIP é um mecanismo de anteroalimentação para sinalizar as células das ilhotas do pâncreas de que os produtos da digestão do alimento estão seguindo para o sangue. Isso resulta em aumento da resposta da insulina a uma refeição.

15.3 a A gastrina é um importante controlador da secreção ácida pelo estômago. Quando o estômago torna-se muito ácido, a liberação de gastrina é inibida, impedindo a produção contínua de ácido.

15.4 b A colecistocinina constitui o principal sinal do intestino delgado para o pâncreas, a fim de aumentar a liberação de enzimas digestivas no intestino delgado.

15.5 d A enzima pepsina é produzida a partir do pepsinogênio na presença de ácido. Esse zimogênio acelera a digestão das proteínas.

15.6 b Como a gordura é insolúvel em um ambiente aquoso, as micelas protegem as gotículas de gordura contra a sua reagregação e as mantêm suficientemente pequenas para serem reabsorvidas.

15.7 c A distensão do duodeno sinaliza ao estômago a passagem da refeição e que não há necessidade de secreção ácida continuada no estômago até a próxima refeição.

15.8 a O HCO_3^- na bile é secretado pelas células epiteliais que revestem os ductos biliares.

15.9 e Embora o principal movimento do quimo na segmentação seja para trás e para a frente, o movimento efetivo global do quimo é do intestino delgado para o intestino grosso.

15.10 a O transporte ativo de Na^+ no intestino grosso constitui a força propulsora para a absorção osmótica de água.

Aplique, analise e avalie

15.1 Se as glândulas salivares não secretarem amilase, o amido não digerido que alcança o intestino delgado ainda será digerido pela amilase secretada pelo pâncreas. Por conseguinte, a digestão do amido não é afetada significativamente pela ausência de amilase salivar.

15.2 O álcool pode ser absorvido através da parede gástrica, porém a sua absorção é muito mais rápida pelo intestino delgado com a sua maior área de superfície. A ingestão de alimentos contendo gordura libera enterogastronas do intestino delgado, e esses hormônios inibem o esvaziamento gástrico e, portanto, prolongam o tempo de permanência do álcool no estômago antes de alcançar o intestino delgado. O leite, ao contrário da crença popular, não “protege” o revestimento do estômago do álcool ao recobri-lo com uma camada gordurosa. Em vez disso, o conteúdo de gordura do leite diminui a velocidade de absorção do álcool ao diminuir a velocidade do esvaziamento gástrico.

15.3 A gordura pode ser digerida e absorvida na ausência de sais biliares, porém em quantidades acentuadamente diminuídas. Sem uma emulsificação adequada da gordura pelos sais biliares e fosfolipídios, apenas a gordura na superfície das grandes gotículas de lipídios torna-se disponível para a lipase pancreática, de modo que a velocidade de digestão das gorduras é muito lenta. Sem a formação de micelas com a ajuda dos sais biliares, os produtos da digestão de gordura tornam-se dissolvidos nas grandes gotículas de lipídios, onde não são facilmente disponíveis para difusão nas células epiteliais. Na ausência de sais biliares, apenas cerca de 50% da gordura ingerida é digerida e absorvida. A gordura não digerida segue o seu trajeto para o intestino grosso, onde as bactérias produzem compostos que aumentam a motilidade colônica e promovem a secreção de líquido no lúmen do intestino grosso, resultando em diarreia.

15.4 A lesão da porção inferior da medula espinal provoca perda do controle voluntário sobre a defecação devido à ruptura dos nervos somáticos para o músculo esquelético do esfíncter externo do ânus. A lesão dos nervos somáticos deixa o músculo esfíncter externo em um estado de relaxamento contínuo. Nessas condições, a defecação ocorre sempre que o reto se torna distendido, e o reflexo de defecação é iniciado.

15.5 A vagotomia diminui a secreção de ácido pelo estômago. Os impulsos nos nervos parassimpáticos estimulam diretamente a secreção de ácido pelas células parietais e também causam a liberação de gastrina que, por sua vez, estimula a secreção de ácido. Os impulsos nos nervos vagos são aumentados durante as fases cefálica e gástrica da digestão. A vagotomia, ao diminuir a quantidade de ácido secretado, diminui a irritação das úlceras existentes, o que promove a sua cicatrização e diminui a probabilidade do ácido de contribuir para a produção de novas úlceras.

Avaliação dos princípios gerais

15.1 O fígado está idealmente localizado para processar o material absorvido a partir do lúmen do intestino delgado. Esse material acaba na veia porta do fígado (Figura 15.32). Um exemplo muito importante disso é a destoxificação de substâncias deletérias que foram ingeridas e absorvidas. Vale mencionar que na Figura 15.31 os hepatócitos formam lâminas, maximizando assim seu contato com o sangue nos sinusoides hepáticos. Isso assegura que muitas, se não todas, substâncias tóxicas absorvidas no intestino delgado possam ser captadas do sangue nas ramificações da veia

porta e desintoxicadas nos hepatócitos. Além disso, o contato com os canalículos biliares garante a capacidade dos hepatócitos de eliminar do organismo metabólitos tóxicos por meio de secreção para a bile.

15.2 (1) As Figuras 15.10, 15.11, 15.12 e 15.13 demonstram a propriedade química da polaridade, ou seja, os esteroides são apolares e, portanto, relativamente insolúveis na água. Acréscimos químicos à estrutura básica da molécula esteroide (p. ex., grupamentos hidroxila) resultam em porções polares hidrossolúveis expostas na superfície da molécula. Isso torna a molécula anfipática que se liga a lipídios nas regiões não polares e também se dissolve em água na região polar, emulsificando assim os lipídios para absorção. É interessante mencionar que emulsificantes químicos são frequentemente acrescidos a molhos de salada para possibilitar que as partes de óleo e água permaneçam misturadas após o molho ser sacudido. (2) A Figura 15.19 demonstra a capacidade de uma enzima – anidrase carbônica – catalisar a conversão de CO_2 e H_2O em H_2CO_3 que depois se degrada em HCO_3^- e H^+; a secreção de K^+ no lúmen gástrico resulta em meio muito ácido ideal para a digestão inicial de proteínas, bem como para a destruição da maioria das bactérias ingeridas. (3) Outro exemplo interessante de química é mostrado na Figura 15.22, na qual um precursor inativo de enzima (pepsinogênio) é ativado no meio ácido do lúmen gástrico à enzima pepsina que catalisa a degradação das proteínas em peptídios. (A Figura 15.28 mostra outro exemplo desse conceito para as enzimas pancreáticas.) Nos dois casos, a secreção de uma forma inativa da enzima evita a autodestruição das células responsáveis pela produção da enzima.

15.3 A Figura 15.14 ilustra de várias maneiras o princípio geral de que o *fluxo de informações entre células, tecidos e órgãos é uma característica essencial da homeostasia e possibilita a integração dos processos fisiológicos.* Como você percebe a sensação de "plenitude" quando ingeriu uma refeição copiosa? Nervos aferentes da parte alta do sistema digestório "dizem" ao cérebro que você está satisfeito(a). Como as emoções influenciam a motilidade gastrintestinal? O aporte autônomo eferente para o sistema digestório pode modificar a atividade do sistema nervoso entérico, afetando assim a atividade muscular no tubo GI.

CAPÍTULO 16

Relembre e compreenda

16.1 a A glicose pode ser convertida em gordura, mas os ácidos graxos não podem ser convertidos em glicose.

16.2 b A HSL é uma enzima intracelular que atua sobre os triglicerídios.

16.3 a O glucagon atua para impedir a ocorrência de hipoglicemia.

16.4 c Se não for tratado, o DM tipo 1 provoca diurese osmótica quando o transporte máximo para a glicose é ultrapassado no rim.

16.5 d A insulina estimula a lipogênese, e não a lipólise.

16.6 e Lembre-se de que a deficiência de vitaminas pode ocorrer até mesmo com um aporte nutricional normal de vitaminas, visto que a taxa metabólica está aumentada no hipertireoidismo.

16.7 b

16.8 V

16.9 F A temperatura central é geralmente mantida bastante constante, enquanto a temperatura cutânea pode variar.

16.10 V

16.11 F Quando os músculos começam a se contrair durante o exercício, eles se tornam parcialmente independentes da insulina.

16.12 F O IMC é igual ao peso corporal em kg dividido pela (altura em metros)^2.

16.13 V

16.14 F Os vasos cutâneos dilatam-se nessas condições para ajudar a dissipar o calor, trazendo o sangue quente próximo à superfície da pele.

16.15 V

Aplique, analise e avalie

16.1 A concentração no plasma aumentaria, e a quantidade armazenada no tecido adiposo diminuiria. A lipoproteína lipase cliva os triglicerídios plasmáticos, de modo que o seu bloqueio iria diminuir a taxa de depuração dessas moléculas do plasma e diminuiria nelas a disponibilidade dos ácidos graxos para a síntese de triglicerídios intracelulares. Entretanto, isso apenas iria reduzir, mas não eliminar essa síntese, visto que as células do tecido adiposo ainda poderiam sintetizar seus próprios ácidos graxos a partir da glicose.

16.2 Reduzirá a concentração plasmática de colesterol. Os sais biliares são formados a partir do colesterol, e as perdas desses sais biliares nas fezes serão repostas pela síntese de novos sais biliares a partir do colesterol. O Capítulo 15 descreve como os sais biliares são normalmente absorvidos pelo intestino delgado, de modo que uma quantidade muito pequena daqueles secretados na bile é normalmente perdida do corpo.

16.3 Concentrações plasmáticas de HDL e LDL. É a razão entre o colesterol LDL e o colesterol HDL que melhor se correlaciona com o desenvolvimento de aterosclerose (o colesterol HDL é o colesterol "bom"). A resposta a essa pergunta teria sido a mesma, independentemente de a pessoa ser um atleta ou não, porém a pergunta foi apresentada

dessa maneira para enfatizar que os indivíduos que se exercitam geralmente apresentam um aumento do colesterol HDL.

16.4 O indivíduo poderia ser um diabético insulinodependente, ou poderia ser uma pessoa sadia em jejum; a glicose plasmática aumentaria no primeiro caso, porém diminuiria no segundo. A concentração plasmática de insulina seria útil, visto que estaria diminuída em ambos os casos. O fato de que a pessoa estava em repouso e não estressada foi especificado, visto que o estresse intenso ou o exercício vigoroso também podem produzir as alterações plasmáticas mencionadas. O nível plasmático de glicose iria aumentar durante o estresse e diminuir durante o exercício vigoroso.

16.5 O glucagon, a epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento. A insulina irá produzir hipoglicemia, que, em seguida, induz aumentos reflexos na secreção de todos esses hormônios.

16.6 Poderia reduzi-lo, mas não eliminá-lo. Os efeitos simpáticos sobre o metabolismo orgânico durante o exercício são mediados não apenas pela epinefrina circulante, mas também pela inervação simpática para o fígado (glicogenólise e gliconeogênese), para o tecido adiposo (lipólise) e para as ilhotas pancreáticas (inibição da secreção de insulina e estimulação da secreção de glucagon).

16.7 A perda de calor pela cabeça, principalmente por meio de convecção e sudorese, constitui a principal via de perda nessas condições. O restante do corpo está ganhando calor por condução, e a sudorese não tem nenhum valor no restante do corpo, visto que a água não pode evaporar-se. O calor também é perdido através do ar expirado (perda insensível) e algumas pessoas, na realidade, começam a ofegar nessas condições. A respiração superficial e rápida aumenta o fluxo de ar e a perda de calor, sem causar hiperventilação.

Avaliação dos princípios gerais

16.1 A insulina e o glucagon são secretados pelo pâncreas endócrino; eles exercem efeitos opostos nas concentrações plasmáticas de glicose. Esses efeitos se devem, em parte, às suas ações opostas em órgãos metabólicos cruciais como o fígado. No fígado a insulina estimula a síntese de glicogênio e inibe a gliconeogênese, enquanto o glucagon estimula a degradação de glicogênio e a gliconeogênese. A insulina e o glucagon sempre estão presentes no plasma; é a razão desses dois hormônios que determina o efeito efetivo que reduzirá (insulina) ou aumentará (glucagon) a concentração plasmática de glicose.

16.2 Os fatores que controlam a fome (apetite) estão resumidos na Figura 16.15. Os sinais neurais e endócrinos provenientes do sistema digestório e os adipócitos parecem ser reguladores muito importantes do apetite. Outros fatores, tais como concentrações plasmáticas de glicose e insulina, temperatura corporal e mecanismos comportamentais, também são importantes.

16.3 Como foi descrito no capítulo, a primeira lei da termodinâmica estabelece que a energia não pode ser criada nem destruída, mas pode ser transformada de um tipo em outro. Isso é demonstrado pela produção de calor no interior das células durante a degradação de moléculas orgânicas como glicose. Parte da energia das ligações químicas nas moléculas orgânicas é transferida para o ATP e parte é liberada na forma de calor. Esse calor contribui para a temperatura corporal. A manutenção da temperatura corporal em uma faixa homeostática também depende das propriedades do calor. Por exemplo, o calor flui de uma região de temperatura mais elevada para uma região de temperatura mais baixa. Na Figura 16.17, por exemplo, o calor penetra no corpo por irradiação a partir do sol e por condução a partir de água quente.

CAPÍTULO 17

Relembre e compreenda

17.1 e Sem a presença do cromossomo Y nos testículos e a produção local da proteína SRY, as gônadas indiferenciadas são programadas a sofrer diferenciação em ovários.

17.2 c Apenas as mulheres exibem retroalimentação positiva dos esteroides gonadais (estrogênio) sobre a liberação de GnRH.

17.3 d A fase lútea do ovário, quando a produção de progesterona torna-se máxima, ocorre após a ovulação, porém antes do final do ciclo menstrual.

17.4 c O estrogênio estimula a liberação de LH (retroalimentação positiva) exatamente antes do surto do LH e da ovulação (habitualmente no dia 14).

17.5 b Um folículo torna-se dominante no início do ciclo menstrual.

17.6 e A morte do corpo lúteo (na ausência de gravidez e de hCG) resulta em acentuada redução da produção ovariana de progesterona e de estrogênio.

17.7 a A perda da produção ovariana de esteroides com a morte do corpo lúteo libera a hipófise da retroalimentação negativa e possibilita o aumento do FSH. Isso estimula a maturação de um pequeno número de folículos para o ciclo menstrual seguinte.

17.8 c A principal função das células de Leydig consiste na produção de testosterona em resposta à estimulação do LH.

17.9 b A prolactina é produzida pela hipófise materna. É homóloga ao lactogênio placentário humano, que é produzido pela placenta, porém não é o mesmo peptídio.

17.10 a O principal evento na menopausa é a perda da função ovariana. A diminuição do estrogênio leva a um aumento na liberação de gonadotropinas pela hipófise (perda da retroalimentação negativa).

Aplique, analise e avalie

17.1 A esterilidade devido à ausência de espermatogênese seria o sintoma comum. As células de Sertoli são essenciais para a espermatogênese, assim como a testosterona produzida pelas células de Leydig. O indivíduo com destruição das células de Leydig, mas não aquele com destruição das células de Sertoli, também apresentaria outros sintomas de deficiência de testosterona.

17.2 Os androgênios atuam sobre o hipotálamo e a adeno-hipófise, inibindo a secreção das gonadotropinas. Em consequência, a espermatogênese é inibida. É importante assinalar que, mesmo se este homem recebesse FSH, a esterilidade provavelmente iria permanecer, visto que a falta de LH causaria uma deficiência na secreção de testosterona, e é necessária a produção local de testosterona para a espermatogênese (*i. e.*, o androgênio exógeno não pode desempenhar este papel).

17.3 Comprometimento da função dos túbulos seminíferos, notavelmente das células de Sertoli. O aumento na concentração plasmática de FSH é devido à falta de inibição por retroalimentação negativa da secreção de FSH pela inibina, que é secretada pelas células de Sertoli. As células de Leydig parecem funcionar normalmente neste indivíduo, visto que a ausência de desmasculinização e os níveis normais de LH indicam uma secreção normal de testosterona.

17.4 Secreção de FSH. O FSH atua sobre as células de Sertoli, enquanto o LH atua sobre as células de Leydig, de modo que ocorreria esterilidade em ambas as situações; todavia, a perda de LH também causaria a eliminação indesejável da testosterona e seus efeitos.

17.5 Esses achados são todos devidos à deficiência de testosterona. Você também esperaria encontrar testículos e pênis pequenos se a deficiência tivesse ocorrido antes da puberdade.

17.6 Eles serão eliminados ou se tornarão muito irregulares. Os androgênios atuam sobre o hipotálamo para inibir a secreção de GnRH e sobre a hipófise para inibir a resposta ao GnRH. O resultado consiste na secreção inadequada de gonadotropinas e, consequentemente, na estimulação inadequada dos ovários. Além da perda dos ciclos menstruais regulares, a mulher pode sofrer algum grau de masculinização das características sexuais secundárias, devido aos efeitos combinados do excesso de androgênio e da deficiência de estrogênio.

17.7 Este tratamento pode causar uma secreção tão grande de FSH que múltiplos folículos irão se tornar dominantes, e ocorrerá ovulação durante o surto de LH.

17.8 Aumento do LH plasmático. Os outros dois sinais são devidos a um aumento da progesterona plasmática e, portanto, não ocorrem até depois da ovulação e formação do corpo lúteo.

17.9 A ausência de capacitação dos espermatozoides. Quando se realiza uma fertilização em tubo de ensaio, são empregadas técnicas especiais para induzir a capacitação.

17.10 O feto está em sofrimento. A placenta produz progesterona inteiramente por conta própria, enquanto a secreção de estriol exige a participação do feto, especificamente do córtex suprarrenal fetal.

17.11 Antagonistas das prostaglandinas, antagonistas da ocitocina e fármacos que reduzam a concentração citosólica de Ca^{2+}. Você pode não ter considerado esta última categoria, visto que o Ca^{2+} não foi mencionado no contexto deste capítulo; todavia, como ocorre em todos os músculos, o Ca^{2+} constitui a causa imediata de contração no miométrio.

17.12 Este indivíduo teria genitália externa masculina e testículos normais, embora os testículos possam não ter descido por completo; todavia, haveria também algum grau de desenvolvimento de tubas uterinas, útero e vagina. Essas estruturas femininas internas tendem a se desenvolver devido à ausência da MIS para causar degeneração do sistema de ductos de Müller.

17.13 Não. Esses dois hormônios já estão elevados na menopausa, e o problema é que os ovários são incapazes de responder a eles com a secreção de estrogênio. Por conseguinte, o tratamento deve ser realizado com o próprio estrogênio.

Avaliação dos princípios gerais

17.1 Embora várias respostas sejam possíveis, a diferenciação da genitália interna e da genitália externa é um excelente exemplo do princípio geral de que *a estrutura é um determinante da função e coevoluiu com ela*. A genitália feminina e a genitália masculina evoluem do mesmo conjunto de células primordiais no embrião. As estruturas do sistema genital divergem nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário para formar órgãos adequados às suas funções. No caso dos homens, trata-se da produção de espermatozoides e o desenvolvimento de um pênis que se encaixará na vagina feminina. No caso das mulheres há produção de óvulos e recepção de espermatozoides para a fertilização dos óvulos. Assim, embora o início seja o mesmo, graças à diferenciação, os sistemas genitais feminino e masculino evoluem para estruturas complementares adequadas para suas funções.

17.2 A quantidade de FSH e LH secretada pelas células gonadotróficas da adeno-hipófise em um dado momento no homem é determinada por dois aportes opostos. O aporte estimulatório provém do GnRH liberado por neurônios hipofisiotrópicos para o sangue porta hipofisário e o aporte inibitório (*feedback* negativo) provém de dois hormônios diferentes liberados pelos testículos – inibina e testosterona – que chegam à adeno-hipófise a partir da circulação

sistêmica. O efeito da inibina na adeno-hipófise consiste basicamente na redução da liberação de FSH, enquanto a testosterona basicamente reduz a liberação de LH.

17.3 A adaptação à gravidez é um dos melhores exemplos de integração de múltiplos sistemas de órgãos. Aqui estão alguns dos exemplos arrolados na Tabela 17.9:

- A renovação óssea da gestante aumenta para fornecer para a placenta o cálcio e o fósforo necessários para o desenvolvimento fetal normal
- A gestante apresenta aumento do volume sanguíneo e da produção eritrocitária. Isso possibilita aumento do débito cardíaco e da perfusão da placenta em crescimento rápido. Isso aumenta o fluxo sanguíneo para, por exemplo, os rins maternos que assim conseguem eliminar as escórias metabólicas adicionais produzidas pelo feto
- O aumento da ventilação alveolar materna permite que o corpo da mãe elimine o dióxido de carbono extra produzido pelo feto
- A mobilização da glicose materna atende às demandas metabólicas do feto em desenvolvimento.

Como um teste de seus conhecimentos, explique o mecanismo dessas e de outras adaptações à gravidez arroladas na Tabela 17.9.

CAPÍTULO 18

Relembre e compreenda

18.1 c

18.2 a

18.3 b Isso é conhecido como imunidade ativa.

18.4 c Os anticorpos IgA atuam dessa maneira.

18.5 F Os antibióticos são bactericidas. Entretanto, são algumas vezes administrados em doenças virais para eliminar ou prevenir as infecções secundárias causadas por bactérias.

18.6 V Por exemplo, a artrite reumatoide e a doença intestinal inflamatória não estão associadas à infecção.

18.7 V Alguns linfócitos são células B.

18.8 F O edema é uma consequência da inflamação e não tem nenhum valor adaptativo conhecido.

18.9 F Trata-se dos órgãos linfoides primários. Um exemplo de órgão secundário é o linfonodo.

18.10 F Os receptores Toll-*like* são uma parte importante do sistema imune inato e reconhecem características moleculares preservadas nos patógenos.

Aplique, analise e avalie

18.1 Ambas estariam comprometidas, visto que não haveria diferenciação das células T. A ausência de células T citotóxicas eliminaria as respostas mediadas por essas células. A ausência de células T auxiliares comprometeria as respostas mediadas por anticorpos, visto que a maioria das células B necessita de citocinas das células T auxiliares para a sua ativação.

18.2 A deficiência de neutrófilos iria comprometer as respostas inflamatórias inespecíficas (inatas) às bactérias. A deficiência de monócitos, ao provocar deficiência de macrófagos, comprometeria tanto a inflamação inata quanto as respostas imunes adaptativas.

18.3 O fármaco poderia reduzir a ação do complemento, mas não a eliminaria, visto que esse sistema destrói as células diretamente (por meio do complexo de ataque à membrana) e ao facilitar a fagocitose.

18.4 Os anticorpos ligam-se normalmente ao antígeno, porém podem não ser capazes de ativar o complemento, atuar como opsoninas ou recrutar células NK na CCDA. A razão para esses efeitos é que os locais aos quais o C1 do complemento, os fagócitos e as células NK se ligam estão todos situados na porção Fc dos anticorpos.

18.5 Desenvolvem febre, embora frequentemente não no mesmo grau que os indivíduos normais. Podem fazê-lo visto que a IL-1 e outras citocinas secretadas pelos macrófagos causam febre, enquanto o defeito na AIDS consiste em disfunção das células T auxiliares.

Avaliação dos princípios gerais

18.1 Como mostrado na Figura 18.22, uma ampla gama de alterações ocorre nas variáveis fisiológicas após infecção, inclusive alterações das concentrações plasmáticas de minerais (ferro, zinco), fontes energéticas (ácidos graxos, aminoácidos) e hormônios (cortisol). Em cada caso, a respectiva variável é diminuída ou aumentada além de sua faixa homeostática habitual. Embora essas alterações sejam adaptativas para combater infecções, elas “têm um preço” como qualquer desafio à homeostasia. Por exemplo, concentrações elevadas de cortisol podem provocar temporariamente hiperglicemia, retenção de água e potencialização das ações das catecolaminas na função cardiovascular. Outras respostas à infecção – tais como febre, aceleração da velocidade das reações químicas em todas as células (aumento do metabolismo) e, se a febre for alta o suficiente – podem comprometer a função neuronal.

Faixas de Concentrações de Variáveis Comumente Medidas no Sangue

Variáveis	Unidades tradicionais	Unidades SI
Gases sanguíneos		
P_{O_2} (arterial)	80-100 mmHg	11-13 kPa (quilopascal)
(*Nota*: a P_{O_2} declina com a idade, aproximando-se de 100 mmHg na infância e diminuindo para 80 e para valores ainda mais baixos no idoso.)		
PC_{O_2} (arterial)	34-45 mmHg	4,7-5,9 kPa
Eletrólitos		
$Ca2^+$		
Total	9,0-10,5 mg/dℓ	2,2-2,6 mmol/ℓ
Ionizado	4,5-5,6 mg/dℓ	1,1-1,4 mmol/ℓ
Cl^-		97-110 mmol/ℓ
K^+		3,5-5,0 mmol/ℓ
Na^+		135-146 mmol/ℓ
Hormônios		
Aldosterona	30-100 pg/mℓ	83-277 pmol/ℓ
Cortisol		
8:00	5-25 µg/dℓ	140-690 nmol/ℓ
16:00	1,5-12,0 µg/dℓ	40-330 nmol/ℓ
Estradiol		
Mulheres (fase folicular inicial)	20-100 pg/mℓ	73-367 pmol/ℓ
Mulheres (pico na metade do ciclo)	150-750 pg/mℓ	551-2.753 pmol/ℓ
Homens	10-50 pg/mℓ	37-184 pmol/ℓ
Hormônio do crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1)		
16 a 24 anos de idade	182-780 ng/mℓ	182-780 µg/ℓ
25 a 50 anos de idade	114-492 ng/mℓ	114-492 µg/ℓ
Hormônio tireoestimulante (TSH)	0,3-4,0 µU/mℓ	0,3-4,0 µm/ℓ
Insulina (em jejum)	6-26 µU/mℓ	43-186 pmol/ℓ

	(0,2-1,1 ng/ml)	
Paratormônio (PTH)	10-75 pg/mℓ	10-75 ng/ℓ
Progesterona		
Mulheres (fase lútea)	2-27 ng/mℓ	6-81 nmol/ℓ
Mulheres (gravidez)	5-255 ng/mℓ	15-770 nmol/ℓ
Homens	0,2-1,4 ng/mℓ	0,6-4,3 nmol/ℓ
Testosterona		
Mulheres	9-55 ng/dℓ	0,3-1,9 nmol/ℓ
Homens	250-1.000 ng/dℓ	9-35 nmol/ℓ
Tiroxina (T_4) (adultos)	5-11 µg/dℓ	64-140 nmol/ℓ
Nutrientes (em jejum)		
Glicose	70-110 mg/dℓ	4-6 mmol/ℓ
AGL	72-240 mg/dℓ	0,3-1,0 mmol/ℓ
Triglicerídios	< 160 mg/dℓ	< 1,8 mmol/ℓ
Proteínas (principais)		
Albumina	3,5-5,5 g/dℓ	35-55 g/ℓ
Globulinas	2,0-3,5 g/dℓ	20-35 g/ℓ
Fibrinogênio (fator de coagulação)	200-400 mg/dℓ	2-4 g/ℓ
Outras variáveis		
Contagem de eritrócitos	$4{,}1\text{-}5{,}4 \times 10^6/mm^3$	$4{,}1\text{-}5{,}4 \times 10^{12}/\ell$
Hematócrito		
Homens	42-52%	0,42-0,52
Mulheres	37-48%	0,37-0,48
Hemoglobina		
Homens	14-18 g/dℓ	140/180 g/ℓ
Mulheres	12-16 g/dℓ	120/160 g/ℓ
Ferro	50-150 µg/dℓ	9-27 µmol/ℓ
Leucócitos (total)	$4{,}3\text{-}10{,}8 \times 103/mm^3$	$4{,}3\text{-}10{,}8 \times 10^9/\ell$
Osmolaridade	285-295 mOsmol/ℓ	285-295 mOsmol/ℓ
pH	7,38-7,45	7,38-7,45

Os valores são fornecidos em unidades tradicionais, quando apropriado, e em unidades do sistema internacional (SI) adotadas em grande parte do mundo. Os valores em unidades SI para os ácidos graxos e os triglicerídios são estimativas baseadas no peso molecular médio de cada um. Certos hormônios são tradicionalmente medidos em "unidades de atividade", simbolizadas pela letra U (ou, algumas vezes, "UI", para referir-se a "unidades internacionais"). Todos os valores são derivados de um conjunto de numerosas fontes (especialmente do Harrison's Principles of Internal Medicine, 15ª edição, e Greenspan, F.S. e Gardner, D.G., *Basic and Clinical Endocrinology*, 7ª edição; ambos da McGraw-Hill) e não devem ser considerados como absolutos. Ocorrem pequenas variações nas faixas de referência devido a diversos fatores, incluindo o método de medição.

Unidades Inglesas e Métricas

	Inglesas	Métricas
Comprimento	1 pé = 0,305 metro	1 metro = 39,37 polegadas
	1 polegada = 2,54 centímetros	1 centímetro (cm) = 1/100 metro
		1 milímetro (mm) = 1/1.000 metro
		1 mícron (μm) = 1/1.000 milímetro
		1 nanômetro (nm) = 1/1.000 mícron
Massa*	1 libra = 453,59 gramas	1 quilograma (kg) = 1.000 gramas = 2,2 libras
	1 onça = 28,3 gramas	1 grama (g) = 0,035 onça
		1 miligrama (mg) = 1/1.000 grama
		1 micrograma (μg) = 1/1.000 miligrama
		1 nanograma (ng) = 1/1.000 micrograma
		1 picograma (pg) = 1/1.000 nanograma
Volume	1 galão = 3,785 litro	1 litro = 1.000 centímetros cúbicos = 0,264 galão
	1 quarto = 0,946 litro	1 litro = 1,057 quarto
	1 pinta = 0,473 litro	1 decilitro (dl) = 1/10 litro
	1 onça líquida = 0,030 litro	1 mililitro (ml) = 1/1.000 litro
	1 xícara de medida = 0,237 litro	1 microlitro (μℓ) = 1/1.000 mililitro

*Uma libra é, na realidade, uma unidade de força, e não de massa. A unidade correta de massa no sistema inglês é o *slug*. Quando escrevemos 1 kg = 2,2 libras, isso significa que um quilograma de massa terá um peso em condições padrão de gravidade na superfície da Terra de 2,2 libras de força.

Créditos das Fotografias

Capítulo 1
Abertura: © Photodisc Red/Getty Images; p. 17: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 2
Abertura: © Drs. Ali Yazdani & Daniel J. Hornbaker/Science Source; 2.2: © Living Art Enterprises/Science Source; p. 44: © Comstock Images/Getty Images; 2.24: © Southern Illinois University/Science Source.

Capítulo 3
Abertura: © Professors Pietro M. Motta & Tomonori Naguro/Science Source; 3.2: © Don W. Fawcett/Science Source; 3.5A: © NIBSC/Science Photo Library/Science Source; 3.9C, 3.10 (esquerda), 3.11: © Don W. Fawcett/Science Source; 3.12 (esquerda): © Biophoto Associates/Science Source; 3.13 (esquerda): © Keith R. Porter/Science Source; p. 95: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 4
Abertura: © VVG/Science Photo Library/Science Source; p. 120: © Comstock Images/Getty Images; 4.26 (ambas): © David M. Phillips/Science Source.

Capítulo 5
Abertura: © Dr. Mark J. Winter/Science Source; p. 139: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 6
Abertura: © David Becker/Science Source; 6.2C: © Don W. Fawcett/Science Source; 6.4B: © Jean-Claude Revy/ISM/Phototake; 6.48: © Living Art Enterprises, LLC/Science Source; p. 192: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 7
Abertura: © Steve Todasen/Getty Images; 7.23C: © Science Source; 7.27: © Dr. David Copenhagen/Beckman Vision Center at UCSF School of Medicine; 7.41A: © Dr. David Furness, Keele University/Science Source; 7.47C: © Ed Reschke; p. 236: © Comstock Images/Getty Images; 7.49 (todas) © David A. Tietz/Editorial Image, LLC.

Capítulo 8
Abertura: © Richard T. Nowitz/Science Source; 8.12, 8.16: Cortesia de Marcus E. Raichle, MD, Washington University School of Medicine; 8.17 (ambas): © Shaywitz, et al., 1995 NMR Research/Yale Medical School; p. 260: © Comstock Images/Getty Images; 8.18: Cortesia de Lee Faucher, MD, University of Wisconsin SMPH.

Capítulo 9
Abertura: © Steve Gschmeissner/Science Source; 9.1A, 9.1B: © Ed Reschke; 9.1C: © McGraw-Hill Education/Dennis Strete, photographer; 9.4A: © Marion L. Greaser, University of Wisconsin; 9.5A: © Biophoto Associates/Science Source; 9.8A: © Don W. Fawcett/Science Source; 9.24: © Dr. Gladden Willis/Corbis; 9.32, 9.39A: © Ed Reschke; p. 305: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 10
Abertura: © USA-Stock Inc/Alamy; 10.14 (ambas): © Kevin Strang; p. 325: © Comstock Images/Getty Images; 10.15A: © BSIP/UIG/Getty Images.

Capítulo 11
Abertura: © ISM/Phototake; 11.20B: © Biophoto Associates/Science Source; 11.23: © CNRI/Phototake; 11.25 (ambas): © Biophoto Associates/Science Source; p. 370: © Comstock Images/Getty Images; 11.33: © Marcelo Sayao/epa/Corbis.

Capítulo 12

Abertura: © Lunagrafix, Inc./Science Source; 12.3: © Bill Longcore/Science Source; 12.31: © Biophoto Associates/Science Source; 12.40B: © Michael Noel Hart, M.D., University of Wisconsin, Madison; 12.51: © R. Umesh Chandran, TDR, WHO/SPL/Science Source; 12.69B, 12.69C, 12.69D: © Matthew R. Wolff, M.D., University of Wisconsin, Madison; 12.73: © Science Photo Library/Getty Images; p. 453: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 13

Abertura: © SPL/Science Source; p. 502: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 14

Abertura: © Science Photo Library/Getty Images; p. 547: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 15

Abertura: © Steve Gschmeissner/Science Photo Library/Science Source; 15.5: © Science Photo Library/Getty Images; 15.36C: © CNRI/Science Source; p. 588: © Comstock Images/Getty Images; 15.37: Cortesia do Dr. David Olson.

Capítulo 16

Abertura: © The Rockefeller University/AP Images; p. 618: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 17

Abertura: © David M. Phillips/Science Source; 17.15: © Glenn D. Braunstein, M.D., Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; p. 670: © Comstock Images/Getty Images.

Capítulo 18

Abertura: CDC/Frederick Murphy; 18.1: © Biophoto Associates/Science Source; 18.3: © Eye of Science/Science Source; 18.9B: © Dr. Gopal Murti/SPL/Science Source; 18.12B: Cortesia de Mike Clark, Cambridge University; 18.23B: © MedImage/Science Source; p. 711: © Comstock Images/Getty Images; 18.24: © agencyby/iStockphoto/Getty Images.

Capítulo 19

Abertura: © Comstock Images/Getty Images; 19.1 (ambas): © Custom Medical Stock; 19.3 (ambas): De Lawrence M. Tierney, Current Medical Diagnosis and Treatment, 2006; 19.4 (acima): Cortesia do Dr. David Olson; 19.4 (abaixo): © Living Art Enterprises, LLC/Science Source; 19.7 (ambas): Cortesia do Dr. Douglas Woo/Medical College of Wisconsin.

Glossário

A

Aborto. Morte espontânea ou clinicamente induzida de um embrião ou feto após a implantação.

Absorção. Movimento de materiais através de uma camada epitelial, de um compartimento ou cavidade corporal para o sangue.

Acetil coenzima A (acetil CoA). Intermediário metabólico que transfere grupos acetila para o ciclo de Krebs e para várias vias sintéticas.

Acetilcolina (ACh). Neurotransmissor liberado pelos neurônios parassimpáticos pré- e pós-ganglionares, neurônios simpáticos pré-ganglionares, neurônios somáticos e alguns neurônios do SNC.

Acetilcolinesterase. Enzima que degrada a acetilcolina em ácido acético e colina.

Acidez. Concentração de íon hidrogênio livre, não ligado, em uma solução; quanto maior a concentração de H^+, maior a acidez.

Ácido. Molécula capaz de liberar um íon hidrogênio; solução cuja concentração de H^+ é maior que a da água pura (*i. e.*, pH menor que 7); *ver também* ácido forte; ácido fraco.

Ácido clorídrico. HCl; ácido forte secretado no lúmen do estômago pelas células parietais.

Ácido desoxirribonucleico (DNA). Ácido nucleico que armazena e transmite informação genética; consiste em uma fita dupla de subunidades nucleotídicas que contêm desoxirribose.

Ácido fólico. Vitamina do grupo do complexo B; essencial para a formação do nucleotídio tiamina.

Ácido forte. Ácido que ioniza completamente para formar íons hidrogênio e ânions correspondentes quando dissolvido em água; *comparar* com ácido fraco.

Ácido fraco. Ácido cujas moléculas não se ionizam completamente para formar íons hidrogênio quando dissolvido em água; *comparar* com ácido forte.

Ácido graxo. Cadeia de carbono com grupo carboxila em uma extremidade pela qual a cadeia pode se ligar ao glicerol para formar triglicerídeo.

Ácido graxo insaturado. Ácido graxo que contém uma ou mais ligações duplas.

Ácido graxo monoinsaturado. Um ácido graxo, como o ácido oleico, em que uma ligação dupla de carbono-carbono é formada dentro da cadeia hidrocarbônica devido à remoção de dois átomos de hidrogênio.

Ácido graxo poli-insaturado. Ácido graxo que contém mais de uma ligação dupla.

Ácido graxo saturado. Ácido graxo cujos átomos de carbono estão todos ligados por ligações covalentes únicas.

Ácido graxo *trans*. Ácido graxo insaturado em que os átomos de hidrogênio ao redor de uma ligação dupla carbono:carbono são distribuídos em orientação *trans* (no mesmo lado); implicado em diversas consequências negativas para a saúde.

Ácido não volátil. Ácido orgânico (p. ex., ácido láctico) ou inorgânico (p. ex., ácido fosfórico ou sulfúrico) que não deriva diretamente do dióxido de carbono.

Ácido nucleico. Polímeros nucleotídios nos quais o fosfato de um nucleotídio está ligado ao açúcar do adjacente; armazenam e transmitem informações genéticas; incluem DNA e RNA.

Ácido pirúvico. Intermediário de três carbonos na glicólise que, na ausência de oxigênio, forma ácido láctico ou, na presença de oxigênio, entra no ciclo de Krebs.

Ácido ribonucleico (RNA). Ácido nucleico de fita única envolvido na transcrição de informações genéticas e tradução dessas informações em estrutura proteica; contém o açúcar ribose.

Ácido úrico. Produto de degradação derivado do catabolismo dos ácidos nucleicos.

Aclimatização. Melhora funcional ambientalmente induzida de um sistema fisiológico sem alteração dos atributos genéticos.

Acomodação. Ajuste do olho, por mudança na forma do cristalino, para possibilitar a visão a várias distâncias.

Acoplamento excitação-contração. Nas fibras musculares, mecanismo que conecta a estimulação da membrana plasmática com a força da ponte cruzada.

Acrossomo. Vesícula citoplasmática que contém enzimas digestivas e está localizada na cabeça do espermatozoide.

Actina. Proteína que forma os filamentos delgados que contribuem para a ação muscular.

Acuidade. Nitidez ou intensidade da percepção.

Adaptação (evolução). Característica biológica que favorece a sobrevivência em um ambiente específico; (neural) diminuição da frequência do potencial de ação em um neurônio apesar do estímulo constante.

Adaptação à luz. Processo pelo qual fotorreceptores na retina se ajustam à luz forte repentina.

Adaptação ao escuro. Processo pelo qual fotorreceptores na retina se ajustam à escuridão.

Adenilil ciclase. Enzima que catalisa a transformação de ATP em AMP cíclico.

Adenina. Uma das quatro bases que formam o DNA; também é um produto da degradação do ATP usado como neurotransmissor.

Adeno-hipófise. Parte anterior da glândula hipófise; sintetiza, armazena e libera ACTH, GH, TSH, PRL, FSH e LH.

Adenoide. Tecido linfoide; também conhecido como *tonsila faríngea*.

Adenosina. Nucleosídio composto por adenina ligada a um açúcar ribose; elemento estrutural do ATP; neurotransmissor no SNC.

Adipócito. Célula especializada na síntese e no armazenamento de triglicerídeos; célula de gordura.

Adrenérgico. Relativo à norepinefrina ou epinefrina; composto que atua de modo semelhante a norepinefrina ou epinefrina.

Aeróbico. Na presença de oxigênio.

Afinidade. Força com a qual o ligante se conecta ao seu local de ligação.

Agonista. Mensageiro químico que se liga ao receptor e desencadeia a resposta celular; muitas vezes refere-se a um fármaco que simula a ação da substância química normalmente no corpo.

Agregação plaquetária. Processo de *feedback* positivo que resulta na adesão de plaquetas entre si.

Albumina. Proteína plasmática mais abundante.

Alça de Henle. Segmento do néfron renal, semelhante a um grampo de cabelo, com ramos *ascendentes* e *descendentes*; localizada entre os túbulos distal e proximal.

Aldosterona. Hormônio esteroide mineralocorticoide secretado pelo córtex suprarrenal; regula o equilíbrio eletrolítico.

Alfacetoácido. Molécula formada a partir do metabolismo de aminoácidos e que contém grupos carbonila (–CO–) e carboxila (–COOH).

Alfa-hélice. Regiões espiraladas de proteínas ou DNA formadas por ligações de hidrogênio.

Alimentação anterógrada (*feedforward*). Característica de alguns sistemas de controle que permitem ao sistema antecipar alterações em uma variável regulada.

Alvéolo (pulmões). "Evaginação" de paredes finas e cheias de ar das vias respiratórias terminais nos pulmões; (glândulas) grupos de células no final do ducto na glândula secretória.

Ambiente externo. Ambiente que circunda a superfície externa de um organismo.

Ambiente interno. Líquido extracelular (plasma e líquido intersticial).

Amilase. Enzima que degrada parcialmente polissacarídeos.

Amina biogênica. Neurotransmissor que apresenta a fórmula básica $R\text{–}NH_2$; estão incluídas: dopamina, norepinefrina, epinefrina, serotonina e histamina.

Aminoácido. Molécula que contém um grupo amino, um grupo carboxílico e uma cadeia lateral presa a um átomo de carbono; subunidade molecular das proteínas.

Aminoácido essencial. Aminoácido que não pode, de modo algum, ser formado pelo corpo (ou em quantidade adequada para atender às demandas metabólicas) e, portanto, precisa ser obtido na dieta.

Aminoácido excitatório. Aminoácido que atua como neurotransmissor excitatório (despolarizante) no sistema nervoso.

Aminopeptidase. Uma família de enzimas localizada na membrana epitelial intestinal; rompe a ligação peptídica na terminação amina do polipeptídeo.

Âmnio. Outro termo para saco amniótico.

AMP cíclico (cAMP). 39,59-monofosfato de adenosina cíclico; nucleotídio cíclico que serve de segundo mensageiro para muitos "primeiros" mensageiros químicos.

Ampola. Estrutura na parede dos canais semicirculares que contém células ciliadas que respondem ao movimento da cabeça.

Anabolismo. Síntese celular de moléculas orgânicas.

Anaeróbico. Na ausência de oxigênio.

Androgênio. Qualquer hormônio com ações semelhantes às da testosterona.

Angiogênese. Desenvolvimento e crescimento de novos vasos sanguíneos; estimulada por fatores angiogênicos.

Angiotensina I. Polipeptídeo pequeno gerado no plasma pela ação da enzima renina no angiotensinogênio; precursor inativo de angiotensina II.

Angiotensina II. Hormônio formado pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) na angiotensina I; estimula a secreção de aldosterona a partir do córtex suprarrenal, a contração da musculatura lisa vascular e, possivelmente, a sede.

Angiotensinogênio. Precursor proteico plasmático da angiotensina I; produzido pelo fígado.

Anidrase carbônica. Enzima que catalisa a reação $CO_2 + H_2O \leftrightharpoons H_2CO_3$.

Ânion. Íon com carga elétrica negativa; *comparar* com cátion.

Antagonista (músculo). Músculo cuja ação se opõe ao movimento desejado; (substância) molécula que compete com outra por um receptor e liga-se ao receptor, mas não desencadeia a resposta celular.

Anterógrado. Movimento de uma substância ou potencial de ação para a frente, de um dendrito neuronal e/ou corpo celular em direção à terminação axônica.

Anticódon. Sequência de três nucleotídios no tRNA capaz de pareamento de base com códon complementar no mRNA durante a síntese de proteína.

Anticorpo. Imunoglobulina secretada por plasmócitos; combina-se com o tipo de antígeno que estimulou sua produção; ataca diretamente o antígeno ou a célula que o carreia.

Anticorpo natural. Anticorpo contra os antígenos eritrocitários (do tipo A ou B).

Antígeno. Qualquer molécula que estimule uma resposta imune específica.

Antitrombina III. Uma proteína plasmática ativada pela heparina que limita a formação de coágulos pela inativação de trombina e outros fatores de coagulação.

Antro (gástrico). Parte inferior do estômago (*i. e.*, a região mais próxima do esfíncter pilórico); (ovariano) cavidade cheia de líquido no folículo ovariano em maturação.

Ânus. Abertura mais inferior do sistema digestório pela qual o material fecal é extrudado.

Aorta. Maior artéria do corpo; transporta sangue a partir do ventrículo esquerdo do coração.

Aparelho de Golgi. Organela celular que consiste em sacos membranosos planos; em geral próxima aos núcleos; processa proteínas recém-sintetizadas para secreção ou distribuição para outras organelas.

Aparelho justaglomerular (AJG). Estrutura renal composta por mácula densa e células justaglomerulares; local de secreção de renina e sensores para secreção de renina, além de controle da taxa de filtração glomerular.

Aparelho vestibular. Órgão sensorial localizado no osso temporal do crânio; consiste em três canais semicirculares, um utrículo e um sáculo; também chamado de *órgão do equilíbrio*, *sistema vestibular*.

Apêndice. Pequena projeção digitiforme do ceco do intestino grosso.

Apetite por sal. Desejo por sal, consistindo em componentes hedonísticos e reguladores.

Apoptose. Morte celular programada que geralmente ocorre durante a diferenciação e o desenvolvimento.

Aprendizado. Aquisição e armazenamento de informações como resultantes de experiências.

Apresentação do antígeno. Processo pelo qual uma célula apresentadora de antígeno, como um macrófago, combina fragmentos proteolíticos de um antígeno estranho (*nonself*) com proteínas MHC de classe II de células hospedeiras, as quais são transportadas para a superfície da célula hospedeira.

Aquaporina. Canal proteico na membrana através do qual a água consegue se difundir.

Aracnoide-máter. Membrana média das três meninges que revestem o cérebro.

Arco reflexo. Componentes neurais ou hormonais que medeiam um reflexo; normalmente incluem receptor, via aferente, centro de integração, via eferente e efetor.

Área de associação cortical. Região do córtex cerebral que recebe estímulos de vários tipos sensoriais, armazena memórias e realiza o processamento perceptual adicional.

Área de Broca. Região no lobo frontal esquerdo associada à produção da fala.

Área de Wernicke. Área do cérebro envolvida na compreensão da linguagem.

Área postrema. Órgão circunventricular fora da barreira hematencefálica.

Área pré-motora. Região do córtex cerebral encontrada nas laterais do cérebro, em frente ao córtex motor primário; envolvida no planejamento e execução de movimentos musculares complexos.

5α-redutase. Enzima intracelular que converte testosterona em di-hidrotestosterona.

Aromatase. Enzima que converte androgênios em estrogênios; localizada predominantemente nos ovários, na placenta, no cérebro e no tecido adiposo.

Arrastamento (*entrainment*). Ajuste do ritmo biológico aos estímulos ambientais.

Artéria. Vaso elástico de parede espessa que transporta sangue do coração para as arteríolas.

Artéria coronária. Vaso que leva sangue oxigenado para as paredes musculares do coração.

Artéria pulmonar. Vaso ramificado grande que transporta sangue pobre em oxigênio do coração para os pulmões.

Artéria renal. Vaso de alta pressão que leva sangue para o rim.

Artéria umbilical. Artéria que transporta sangue do feto para os capilares das vilosidades coriônicas.

Arteríola. Vaso sanguíneo entre a artéria e o capilar, circundado por músculo liso; local primário de resistência vascular.

Arteríola aferente. Vaso no rim que transporta sangue da artéria para o corpúsculo renal.

Arteríola eferente. Vaso renal que leva sangue do glomérulo para os capilares peritubulares.

Aspiração. Inalação de líquido ou corpo estranho para o interior das vias respiratórias.

Astrócito. Uma forma de célula da glia que regula a composição do líquido extracelular ao redor dos neurônios e forma parte da barreira hematencefálica.

Atenção seletiva. Atenção ou foco em um evento ou estímulo em particular ao mesmo tempo que ignora outras fontes simultâneas de informações.

Ativação de linfócitos. Divisão celular e diferenciação de linfócitos após a ligação com o antígeno.

Ativação do receptor. Alteração na conformação do receptor causada pela combinação do mensageiro com o receptor.

Ativação plaquetária. Alterações no metabolismo, na forma e nas proteínas superficiais das plaquetas que começam o processo de coagulação.

Ativador do plasminogênio. Proteína plasmática que ativa a proenzima plasminogênio.

Ativador do plasminogênio tecidual (t-PA). Proteína plasmática produzida pelas células endoteliais; depois de se ligar ao fibrinogênio, ativa a proenzima plasminogênio.

Atividade enzimática. Taxa na qual uma enzima converte reagente em produto; pode ser uma medida das propriedades do local ativo da enzima como alterada por modulação covalente ou alostérica; afeta a taxa de reação mediada pela enzima.

Átomo. Menor unidade de matéria que apresenta características químicas únicas; não apresenta carga; combina-se para formar substâncias químicas.

ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina.

ATP sintase. Complexo enzimático existente nas mitocôndrias, responsável pela síntese de ATP usando a energia de um gradiente eletroquímico para íons hidrogênio.

Atresia. Degeneração de folículos não dominantes no ovário.

Átrio. Câmara do coração que recebe sangue das veias e o passa para o ventrículo no mesmo lado do coração.

Audição. Sentido da audição.

Autoestimulação cerebral. Fenômeno no qual animais pressionam uma barra para obter estímulos elétricos em determinadas partes do cérebro.

Automaticidade. Capacidade de autoexcitação espontânea e rítmica.

Autorreceptor. Receptor em uma célula, que é afetado por um mensageiro químico liberado pela mesma célula.

Autorregulação de fluxo. Capacidade de algumas arteríolas de mudar sua resistência em resposta à alteração de pressão arterial de forma a manter o fluxo de sangue relativamente constante.

Axônio. Extensão de um corpo celular neuronal; propaga potenciais de ação para longe do corpo celular; também chamado de *fibra nervosa*.

B

Baço. Maior órgão linfoide; localizado entre o estômago e o diafragma.

Balanço de nitrogênio negativo. Perda efetiva de aminoácidos do corpo ao longo de qualquer período de tempo.

Balanço estável. Perda e ganho de substância corporal efetivamente iguais, não ocorrendo aumento nem diminuição da quantidade da substância no corpo; *comparar* balanço negativo, balanço positivo.

Balanço negativo. A perda de uma substância do corpo excede o ganho e a quantidade total no corpo diminui; também usado para parâmetros físicos como temperatura corporal e energia; *comparar* com balanço positivo.

Balanço nitrogenado positivo. Período em que ocorre ganho de nitrogênio (aminoácidos) no corpo.

Balanço positivo. O ganho de substância excede a perda, e a concentração dessa substância no corpo aumenta; *comparar* com balanço negativo.

Balsa lipídica. Região rica em colesterol, de fluidez de membrana diminuída, a qual acredita-se atuar como centro organizador para a geração de sinais intracelulares complexos.

Banda A. Uma das bandas transversais que constituem as repetidas estrias dos músculos cardíaco e esquelético; região de filamentos espessos alinhados que contêm miosina.

Banda I. Uma das bandas transversais que constituem as estrias repetidas do músculo cardíaco e esquelético; localizada entre as bandas A de sarcômeros adjacentes e dividida pela linha Z.

Barorreceptor. Receptor sensível à pressão e à taxa de alteração na pressão.

Barorreceptor arterial. Terminações neuronais sensíveis ao estiramento ou distorção produzida por alterações de pressão no sangue arterial; localizado no seio carotídeo ou arco aórtico; também chamado de *seio carotídeo* e *barorreceptor do arco aórtico*.

Barorreceptor do arco aórtico. *Ver* Barorreceptor arterial.

Barorreceptor intrarrenal. Células justaglomerulares sensíveis à pressão das arteríolas aferentes, as quais respondem à diminuição da pressão arterial renal por meio da secreção de mais renina.

Barreira de células de Sertoli. Barreira ao movimento de substâncias químicas do sangue para o lúmen dos túbulos seminíferos nos testículos.

Barreira hematencefálica. Grupo de barreiras anatômicas e sistemas de transporte no endotélio capilar cerebral que controla os tipos de substâncias que penetram no espaço extracelular do cérebro provenientes do sangue e suas taxas de entrada.

Base (ácido-base). Qualquer molécula que possa se combinar com H^+; (nucleotídio) anel molecular de carbono e nitrogênio que, com um grupo fosfato e um açúcar, constitui um nucleotídio.

Basófilo. Leucócito granulocítico polimorfonuclear cujos grânulos são coloridos por corantes básicos; penetra nos tecidos e se torna mastócito.

Bastonete. Membro de um dos dois tipos de receptor para energia fótica; contém o fotopigmento rodopsina.

Betaendorfina. Hormônio liberado da adeno-hipófise, que se acredita participar na adaptação ao estresse e alívio da dor; também atua como neurotransmissor.

Betalipotropina. Proteína formada a partir do precursor pró-opiomelanocortina na adeno-hipófise; seu processamento posterior resulta no hormônio betaendorfina.

Betaoxidação. Série de reações que gera átomos de hidrogênio (para fosforilação oxidativa) a partir da degradação de ácidos graxos em acetil CoA.

Bexiga urinária. Estrutura sacular de parede espessa constituída por músculo liso; armazena urina antes da eliminação.

Bigorna. Um dos três ossos da orelha interna que transmite movimentos da membrana timpânica para a orelha interna.

Bile. Líquido secretado pelo fígado para os canalículos biliares; contém bicarbonato, sais biliares, colesterol, lecitina, pigmentos biliares, produtos metabólicos finais e determinados oligometais.

Bilirrubina. Substância amarelada resultante da degradação de heme; excretada na bile como um pigmento biliar.

Bivalentes. Cromossomos homólogos pareados, cada um com duas cromátides-irmãs, as quais são produzidas durante a meiose.

Blastocisto. Estágio embrionário inicial que consiste em uma bola de células em desenvolvimento ao redor de uma cavidade central.

Bloqueio da polispermia. Processo que evita que mais de um espermatozoide fertilize um óvulo.

Bomba eletrogênica. Sistema de transporte ativo que separa diretamente a carga elétrica, produzindo, desse modo, uma diferença de potencial.

Bomba muscular esquelética. Efeito de bomba de músculos esqueléticos em contração sobre o fluxo sanguíneo atravessando vasos subjacentes.

Bomba Na^+/K^+ ATPase. Proteína de transporte ativo primário que hidrolisa ATP e libera energia usada para transportar íons sódio para fora da célula e íons potássio para dentro.

Bomba respiratória. Mecanismo pelo qual reduções na pressão intratorácica durante o ciclo da respiração tendem a favorecer o retorno do sangue para o coração proveniente das veias periféricas.

Borda em escova. Pequenas projeções (microvilosidades) de células epiteliais que revestem as vilosidades do intestino delgado; principal superfície de absorção do intestino delgado.

Botão gustativo. Órgão sensorial que contém quimiorreceptores de paladar.

Bradicinina. Proteína formada pela ação da enzima calicreína sobre o precursor.

Brônquio. Vias respiratórias calibrosas que penetram nos pulmões; localizados entre a traqueia e os bronquíolos.

Bronquíolo. Pequenas vias respiratórias distais aos brônquios.

Bronquíolo respiratório. Ramo mais largo da árvore respiratória no qual as unidades de troca gasosa (alvéolos) aparecem.

Bulbo (medula oblonga). Parte do tronco encefálico mais próxima da medula espinal; controla muitas funções vegetativas como respiração, frequência cardíaca e outras.

Bulbo olfatório. Protuberância anterior do cérebro com células que processam os estímulos do odor.

Bulhas cardíacas. Sons resultantes das vibrações decorrentes do fechamento das valvas atrioventriculares (primeira bulha cardíaca) ou valvas pulmonar e aórtica (segunda bulha cardíaca).

C

C1. A primeira proteína na via clássica do complemento.

C3b. Molécula do complemento que fixa os fagócitos aos microrganismos; também amplia a cascata do complemento.

Cadeia de transporte de elétrons. Uma série de proteínas contendo metal nas mitocôndrias que participam do fluxo de elétrons das proteínas para o oxigênio molecular; representam componentes essenciais dos processos de produção de energia em todas as células.

Cadeia lateral do aminoácido. As porções variáveis dos aminoácidos; pode conter regiões acídicas ou básicas, carregadas eletricamente, ou pode ser hidrofóbica.

Cadeia leve. Par de pequenos polipeptídeos ligados a cada cabeça globular de uma molécula de miosina; a função é *modular* a contração.

Cadeia pesada. Par de grandes polipeptídeos enovelados que constituem a haste e a cabeça globular de uma molécula de miosina.

Caderina. Proteína que se estende de uma superfície celular e se liga com as caderinas de outras células; importante na formação dos tecidos.

Calcitonina. Hormônio da glândula tireoide que inibe a reabsorção óssea, embora a função fisiológica em humanos seja mínima.

Cálice. Estrutura em forma de funil que drena urina para o ureter.

Calicreína. Enzima produzida por células glandulares que catalisa a conversão da proteína circulante cininogênio na molécula de sinalização bradicinina.

Calmodulina. Proteína intracelular ligante de cálcio que medeia muitas das funções do cálcio, como segundo mensageiro.

Caloria (cal). Unidade de medida de calor-energia; quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 g de água de 14,5°C para 15,5°C; *comparar* com quilocaloria.

Câmaras *(vaults)*. Estruturas citoplasmáticas compostas de proteína e RNA; sua função é incerta, mas pode envolver transporte citoplasmático-nuclear e modulação da sensibilidade celular a determinadas substâncias.

cAMP fosfodiesterase. Enzima encontrada em todas as células, que converte cAMP em uma molécula inativa de AMP.

Campo receptivo (do neurônio). Área do corpo que, se estimulada, resulta em atividade naquele neurônio.

Canais de Ca^{2+} do tipo L. Canais iônicos dependentes de voltagem que permitem a entrada de cálcio nas células do coração durante o potencial de ação; L quer dizer longa duração (do inglês, *long lasting*), com referência ao tempo de abertura que caracteriza esses canais.

Canais de Ca^{2+} do tipo T. Canais iônicos que carreiam corrente de cálcio para dentro e que sustentam brevemente a despolarização diastólica das células do marca-passo cardíaco (T: "transitório").

Canais de vesículas fundidas. Vesículas endocitóticas ou exocitóticas que se fundiram para formar canais contínuos cheios de água através das células endoteliais capilares.

Canais do tipo F. Canais "que conduzem sódio, principalmente responsáveis pelo influxo de corrente elétrica positiva em células cardíacas autorrítmicas.

Canais iônicos. Pequenas passagens na membrana plasmática formadas por proteínas integrais da membrana e pelas quais determinados íons e moléculas de diâmetro pequeno conseguem se difundir.

Canais iônicos dependentes de ligantes. Canais iônicos de membrana operados pela ligação de moléculas específicas às proteínas de canal.

Canais iônicos dependentes de voltagem. Canais iônicos de membrana celular abertos ou fechados por alterações no potencial de membrana.

Canais iônicos mecanicamente regulados. Canais iônicos de membrana, os quais são abertos ou fechados por deformação ou estiramento da membrana plasmática.

Canais iônicos sem regulador. Canais iônicos abertos, sem comportas, pelos quais os íons se difundem de acordo com o gradiente eletroquímico correspondente ao íon.

Canal alimentar. Tubo do sistema digestivo que consiste em estruturas que vão da boca até o ânus; também denominado tubo gastrintestinal.

Canal semicircular. Passagem no osso temporal; contém órgãos do sentido para equilíbrio e movimento.

Canalículos. Finos canais formados pela invaginação da membrana celular.

Canalículos biliares. Pequenos ductos adjacentes aos hepatócitos em direção aos quais a bile é secretada.

Capacidade de transportar oxigênio. Quantidade máxima de oxigênio que o sangue consegue transportar; em geral, proporcional à quantidade de hemoglobina por unidade de volume de sangue.

Capacidade residual funcional (CVF). Volume pulmonar depois da expiração relaxada.

Capacidade vital (CV). Volume máximo de ar que pode ser expirado, independentemente do tempo necessário, após inspiração máxima.

Capacitação. Processo pelo qual o espermatozoide no sistema genital feminino ganha capacidade de fertilizar o óvulo; também denominada capacitação do espermatozoide.

Capilar. Um dos menores vasos sanguíneos; estrutura na qual a maior parte da troca de nutrientes e escórias ocorre com o líquido intersticial.

Capilar glomerular. Vaso sanguíneo muito pequeno no glomérulo renal pelo qual o plasma é filtrado.

Capilar linfático. Vaso de menor diâmetro do sistema linfático; local de entrada do líquido extracelular em excesso.

Capilar peritubular. Capilar intimamente associado ao túbulo renal.

Cápsula de Bowman. Estrutura sacular com fundo cego no começo do componente tubular do néfron renal.

Características sexuais secundárias. Diferenças externas entre homens e mulheres não diretamente envolvidas na reprodução.

Carbaminoemoglobina. Composto resultante da combinação de dióxido de carbono e grupos amino na hemoglobina.

Carboidrato. Substância orgânica composta de carbono, hidrogênio e oxigênio; inclui mono-, di- e polissacarídeos.

Carboxipeptidase. Enzima secretada no intestino delgado pelo pâncreas exócrino na forma de precursor procarboxipeptidase; quebra a ligação peptídica na extremidade carboxila da proteína.

Carga. Força externa que atua no músculo.

Carga filtrada. Quantidade de qualquer substância filtrada pelos capilares glomerulares renais na cápsula de Bowman.

Cariótipo. Características cromossômicas de uma célula, geralmente visualizadas por microscópio.

Catabolismo. Degradação celular de moléculas orgânicas.

Catalisador. Substância que acelera reações químicas, mas que não sofre, ela própria, qualquer alteração química durante a reação.

Catecolaminas. Dopamina, epinefrina e norepinefrina, todas apresentam estruturas químicas similares.

Cátion. Íon que apresenta carga elétrica positiva; *comparar* com ânion.

Cavéola. Pequena invaginação da membrana plasmática que se separa e forma vesículas endocitóticas que entregam seus conteúdos diretamente ao citosol.

Cavidade amniótica. Espaço repleto de líquido que circunda o feto em desenvolvimento, envolto pelo saco amniótico.

Ceco. Bolsa dilatada no começo do intestino grosso, na qual íleo, cólon e apêndice se abrem.

Célula enteroendócrina. Célula localizada na glândula gástrica no estômago e na parede do intestino delgado; essas células secretam hormônios que controlam a digestão e os processos relacionados.

Células. As unidades funcionais dos organismos vivos; as quatro classes principais são epitelial, conjuntiva, nervosa e muscular.

Células alveolares do tipo I. Células epiteliais achatadas que formam com outras uma camada contínua que reveste a superfície dos alvéolos pulmonares em contato com o ar.

Células alveolares do tipo II. Células pulmonares que produzem surfactante.

Células-alvo. Células influenciadas por determinados hormônios.

Células amácrinas. Tipo especializado de neurônios encontrados na retina do olho que integra as informações entre as células fotorreceptoras locais.

Células apresentadoras de antígenos (CAA). Células que apresentam antígeno, que formam complexos com proteínas MHC na sua superfície, aos linfócitos T.

Células B (sistema imunológico). *Ver* linfócitos B.

Células basais. Células encontradas nos botões gustativos que podem se dividir e diferenciar para substituir células receptoras desgastadas.

Células beta. Também chamadas de *células B*.

Células bipolares. Neurônios que apresentam um ramo de entrada e um ramo de saída, cada um.

Células ciliadas. Células mecanorreceptoras no órgão de Corti e aparelho vestibular caracterizadas por estereocílios na superfície celular.

Células ciliadas externas. Células da cóclea com estereocílios que aguçam a sintonia da frequência por modulação do movimento da membrana tectória.

Células ciliares internas. Células da cóclea com estereocílios que convertem ondas de pressão em sinais elétricos.

Células da glia. Células não neuronais no SNC; ajudam a regular o ambiente extracelular do SNC; também chamadas de *neuróglia*.

Células de Leydig. Células endócrinas secretoras de testosterona localizadas entre os túbulos seminíferos dos testículos; também chamadas de *células intersticiais*.

Células de memória. Linfócitos B ou T que se diferenciam durante uma infecção inicial e respondem rapidamente frente à exposição subsequente ao mesmo antígeno.

Células de Müller. Células da glia em forma de funil que ajudam na transmissão da luz pela retina.

Células de Schwann. Células não neurais que formam a bainha de mielina no sistema nervoso periférico.

Células de Sertoli. Células intimamente associadas às células germinativas em desenvolvimento no túbulo seminífero; criam a barreira hematotesticular, secretam líquido no túbulo seminífero e medeiam efeitos hormonais no túbulo.

Células de tecido conjuntivo. Células especializadas para formar elementos extracelulares que conectam, ancoram e sustentam estruturas corporais.

Células dendríticas. Células imunes com propriedades fagocíticas e de apresentação de antígenos.

Células enterocromafin-símiles (CES). Células secretoras de histamina do estômago.

Células ependimárias. Tipos de células da glia que revestem cavidades internas do cérebro e produzem líquido erebroespinal.

Células epiteliais. Células na superfície do corpo ou órgão oco; especializadas em secretar ou absorver íons e moléculas orgânicas; com outras células epiteliais, formam o *epitélio*.

Células eucarióticas. Células que apresentam um núcleo envolto por membrana com material genético; células animais e de plantas.

Células ganglionares. Neurônios retinianos pós-sinápticos às células bipolares; os axônios de células ganglionares formam os nervos ópticos.

Células germinativas. Células que dão origem aos gametas masculinos ou femininos (espermatozoides e óvulos).

Células granulosas. Células que contribuem para as camadas que circundam o óvulo e antro no folículo ovariano; secretam estrogênio, inibina e outros mensageiros.

Células horizontais. Neurônios especializados encontrados na retina do olho que integram informações provenientes das células fotorreceptoras locais.

Células justaglomerulares. Células secretoras de renina nas arteríolas aferentes do néfron renal, em contato com a mácula densa.

Células mesangiais. Células musculares lisas modificadas que circundam as alças capilares dos glomérulos renais; ajudam a controlar a taxa de filtração glomerular.

Células mioepiteliais. Células contráteis especializadas em determinadas glândulas exócrinas; a contração força a secreção da glândula através dos ductos.

Células musculares. Células especializadas que contêm filamentos de actina e miosina capazes de gerar força e movimento.

Células *natural killer* (NK). Linfócitos que se ligam às células cancerígenas e células infectadas por vírus sem reconhecimento específico e as matam diretamente; participam da citotoxicidade celular dependente de anticorpo.

Células oponentes da visão de cores. Células ganglionares na retina, as quais são inibidas pelo estímulo de um tipo de cone fotorreceptor, porém ativadas por outro tipo de cone fotorreceptor.

Células parietais. Células das glândulas gástricas que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco.

Células piramidais. Neurônios grandes, com característico corpo celular em forma de pirâmide e dendritos apicais.

Células principais. Células de glândulas gástricas que secretam pepsinogênio, um precursor da pepsina.

Células procarióticas. Células, como as bactérias, que não contêm suas informações genéticas em núcleos encerrados por membrana.

Células-satélite. Células não diferenciadas, encontradas no tecido muscular esquelético, que podem se fundir e se desenvolver em uma nova fibra muscular após lesão muscular.

Células-tronco. Células não diferenciadas que se dividem e formam suprimento de células para diferenciação em células maduras.

Células-tronco hematopoéticas multipotentes. População única de células da medula óssea da qual todas as células sanguíneas descendem.

Centríolos. Pequenos corpos citoplasmáticos, cada um com nove grupos fundidos de microtúbulos; participam das divisões celular e nuclear.

Centro apnêustico. Área na parte inferior da ponte no cérebro com aferência aos neurônios inspiratórios bulbares; ajuda a terminar a inspiração.

Centro cardiovascular medular. Grupo de neurônios no bulbo que atua como centro de integração principal de reflexos que afetam o coração e os vasos sanguíneos.

Centro de deglutição. Área do bulbo no sistema nervoso central que recebe estímulo neural aferente da boca e envia estímulos eferentes para os músculos da faringe, do esôfago e do sistema respiratório, coordenando a deglutição.

Centro de integração. Região cerebral que compara o valor real de uma variável como temperatura corporal a um ponto ajustado.

Centro do vômito. Neurônios no tronco encefálico que coordenam o reflexo do vômito.

Centro pneumotáxico. Área da ponte superior no cérebro que modula a atividade do centro apnêustico.

Centro respiratório medular. Parte do bulbo envolvida no controle neural da respiração rítmica.

Centrossomo. Região do citoplasma celular onde acontecem a formação e o alongamento de microtúbulos, sobretudo durante a divisão celular.

Cerebelo. Subdivisão cerebral que se encontra atrás do prosencéfalo e acima do tronco encefálico; tem participação importante no controle do movimento do músculo esquelético.

Cérebro. Parte do encéfalo que, com o diencéfalo, forma o prosencéfalo.

Cetoácido. Uma classe de produtos de degradação formada a partir da desaminação de aminoácidos.

Cetona. Produto do metabolismo do ácido graxo que se acumula no sangue durante o jejum extremo e em casos graves de diabetes melito não tratada; ácido acetoacético, acetona ou ácido beta-hidroxibutírico; também chamado de *corpo cetônico*.

Cheiro, sentido. *Ver* olfato.

Ciclo cardíaco. Uma sequência de contração e relaxamento do coração.

Ciclo da ponte cruzada. Sequência de eventos entre a ligação de uma ponte cruzada com a actina, seu desligamento e nova ligação durante a contração muscular.

Ciclo de Krebs. Via metabólica mitocondrial que utiliza fragmentos derivados da degradação do carboidrato, proteína e gordura, e produz dióxido de carbono, hidrogênio (para fosforilação oxidativa) e pequenas quantidades de ATP; também chamado de *ciclo do ácido tricarboxílico* ou *ciclo do ácido cítrico*.

Ciclo do ácido tricarboxílico. *Ver* ciclo de Krebs.

Ciclo menstrual. Refere-se à elevação e à queda cíclica dos processos e hormônios femininos da reprodução, começando com a menstruação.

Ciclo respiratório. Alterações dos volumes pulmonares do começo de uma inspiração, incluindo a expiração, até o começo da inspiração seguinte.

Ciclo-oxigenase (COX). Enzima que atua no ácido araquidônico e inicia a produção de endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas e tromboxanos.

Cílios. Projeções ciliares de células epiteliais especializadas que oscilam, para a frente e para trás, de maneira sincronizada, empurrando material ao longo da superfície epitelial.

Cinesina. Proteína motora que usa a energia do ATP para transportar materiais celulares, ligados, ao longo dos microtúbulos.

Cinestesia. Percepção do movimento derivada do movimento em uma articulação.

Cininas. Polipeptídeos que se separam dos cininogênios em áreas inflamadas e facilitam as alterações vasculares associadas à inflamação; também ativam receptores neuronais de dor.

Cininogênio. Proteína plasmática da qual cininas são geradas em uma área inflamatória.

Circulação êntero-hepática. Reabsorção de sais biliares (e outras substâncias) dos intestinos, passagem para o fígado (via veia porta hepática) e secreção de volta para os intestinos (via bile).

Circulação pulmonar. Circulação pelos pulmões; parte do sistema circulatório entre o tronco pulmonar, quando deixa o ventrículo direito, e as veias pulmonares, quando penetram no átrio esquerdo.

Circulação sistêmica. Circulação do ventrículo esquerdo por todos os órgãos, exceto pulmões, e de volta ao coração.

Cisternas terminais. Regiões expandidas do retículo sarcoplasmático, associadas aos túbulos T e envolvidas no depósito e na liberação de Ca^{2+} das células musculares esqueléticas; também conhecidas como *sacos laterais*.

Citocina. Termo geral para mensageiros proteicos extracelulares que regulam respostas imunes; secretada por macrófagos, monócitos, linfócitos, neutrófilos e vários tipos de células não imunes.

Citocromos. Enzimas que acoplam energia para a formação de ATP durante a fosforilação oxidativa.

Citoesqueleto. Rede filamentosa citoplasmática associada à forma e ao movimento celular.

Citoplasma. Região do interior da célula fora do núcleo.

Citosina (C). Base de pirimidina no DNA e RNA.

Citosol. Líquido intracelular que circunda as organelas celulares e o núcleo.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA). Morte de células-alvo por agentes químicos tóxicos secretados pelas células NK; as células-alvo estão ligadas às células NK por anticorpos.

Clatrina. Uma proteína citosólica que se liga a regiões da membrana plasmática e ajuda a iniciar a endocitose mediada por receptor.

Clitóris. Pequeno corpo de tecido erétil na genitália externa feminina; homóloga ao pênis.

Clivagem. Divisão celular mitótica.

Clone. Conjunto de moléculas, células ou organismos geneticamente idênticos.

Coagulação. Fase de transição do sangue a partir de uma suspensão celular líquida para massa sólida gelatinosa.

Coágulo. Fase sólida do sangue formada por plaquetas, células sanguíneas "aprisionadas" e um polímero da proteína fibrina.

Coativação alfa-gama. Disparo simultâneo de potenciais de ação ao longo de neurônios motores alfa para fibras extrafusais de um músculo e ao longo dos neurônios motores gama para as terminações contráteis das fibras intrafusais dentro do mesmo músculo.

Cóclea. Localizada na orelha interna; compartimento de forma espiral cheio de líquido que contém o ducto coclear.

Codificação. Processo pelo qual sinais neurais de receptores sensoriais são convertidos em potenciais de ação no SNC.

Codificação de memória. Processos pelos quais uma experiência transforma-se em memória daquela experiência.

Códon. Sequência de três bases no mRNA que determina a posição de um aminoácido específico durante a síntese de proteína ou que designa o final da sequência codificada de uma proteína.

Coenzima. Cofator orgânico; geralmente serve como transportador que transfere átomos ou pequenos fragmentos moleculares de uma reação a outra; não é consumido na reação e pode ser reutilizado.

Coestímulos. Interações inespecíficas de proteínas na superfície das células apresentadoras de antígenos e linfócitos T auxiliares; necessários para a ativação dos linfócitos T.

Cofatores. Substâncias orgânicas ou inorgânicas que se ligam a uma região específica de uma enzima e são necessárias para a atividade enzimática.

Colaterais. Ramos de um axônio neuronal.

Colecistocinina. Hormônio peptídeo secretado pelo duodeno que regula a secreção e a motilidade gástricas, a contração da vesícula biliar e a secreção de enzimas pancreáticas; possível sinal de saciedade.

Colesterol. Molécula esteroide; precursor de hormônios esteroides e sais biliares e componente das membranas plasmáticas.

Colinérgico. Pertinente à acetilcolina; um composto que atua como a acetilcolina ou um neurônio que contém acetilcolina.

Colipase. Proteína secretada pelo pâncreas que se liga à lipase, colocando-a em contato com gotículas de lipídios no intestino delgado.

Colo. Porção inferior do útero; abertura cervical que conecta os lumens uterino e vaginal.

Coloide. Molécula grande, principalmente proteína, à qual os capilares são relativamente impermeáveis; além disso, parte da estrutura mais interna da glândula tireoide.

Cólon. Uma parte do intestino grosso, especificamente a parte que se estende do ceco ao reto.

Colostro. Líquido aquoso rico em proteínas, secretado pelo seio da mãe, nas primeiras 24 a 48 h após o parto.

Comissura. Feixe de fibras nervosas que liga as metades direita e esquerda do cérebro.

Competição. Capacidade de moléculas similares de se combinar com o mesmo receptor ou local de ligação.

Complacência. Capacidade de estiramento.

Complacência pulmonar (C_p). Mudança do volume pulmonar causada por uma determinada alteração da pressão transpulmonar; quanto maior a complacência pulmonar, mais prontamente os pulmões são expandidos.

Complemento. Uma de um grupo de proteínas plasmáticas que, sob ativação, mata micorganismos diretamente e facilita o processo inflamatório, incluindo fagocitose.

Complexo de ataque à membrana (CAM). Grupo de proteínas do complemento que forma canais na superfície microbiana e destrói o microrganismo.

Complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Grupo de genes que codificam proteínas do complexo de histocompatibilidade, as quais são importantes para a função imune específica.

Complexo K. Forma de onda de grande amplitude observadas no eletroencefalograma durante o estágio 2 do sono.

Complexo de pré-iniciação. Grupo de fatores de transcrição e proteínas acessórias que se associam a regiões promotoras de genes específicos; o complexo é necessário para o começo da transcrição genética.

Complexo mioelétrico migratório (CMM). Padrão de ondas peristálticas que passam pelos pequenos segmentos do intestino depois da absorção da refeição.

Complexo pré-Botzinger. Neurônios do grupo respiratório anterior (ventral) no bulbo, os quais constituem os geradores do ritmo respiratório.

Complexo QRS. Componente do eletrocardiograma correspondente à despolarização ventricular.

Comportamento emocional. Expressão e demonstração das emoções mais internas.

Comportamento motivado primário. Comportamento relacionado diretamente ao alcance da homeostasia.

Comprimento de onda. Distância entre dois picos sucessivos de onda em meio oscilante.

Comprimento ótimo (L_0). Comprimento do sarcômero no qual a fibra muscular desenvolve tensão isométrica máxima.

Concentração. Quantidade de soluto por unidade de volume da solução.

Concepto. Termo coletivo para o ovo fertilizado e tudo derivado dele.

Condrócitos. Tipos de células que formam cartilagem nova.

Condução. (calor) Transferência de energia térmica durante colisões de moléculas adjacentes.

Condução saltatória. Propagação dos potenciais de ação ao longo do axônio mielinizado, de forma que o potencial de ação salta de um nó de Ranvier na bainha de mielina para o próximo.

Cone. Membro de um dos dois tipos de receptor retiniano para energia fótica; origina a visão colorida.

Cone de crescimento. Ponta do axônio em desenvolvimento.

Conexões apicais. Pequenas fibras extracelulares que conectam estereocílios adjacentes e que ativam canais iônicos quando os cílios se curvam.

Conformação. Forma tridimensional de uma molécula.

Congênito. Existente ao nascimento; geralmente se refere a um defeito inato.

Conglomerado (*pool*) de neurônios motores. Todos os neurônios motores para um determinado músculo.

Consolidação. Processo pelo qual memórias de curto prazo são convertidas em memórias de longo prazo.

Constância dinâmica. Maneira de descrever a homeostasia que inclui a ideia de que uma variável como glicose sanguínea pode variar a curto prazo, porém é estável e previsível quando estimada a longo prazo.

Consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}_{O_2}$ máx). Taxa máxima do uso de oxigênio conforme o esforço físico é intensificado; incrementos na carga de trabalho acima desse ponto têm de ser supridos pelo metabolismo anaeróbico.

Contração. Operação do processo gerador de força em um músculo.

Contração concêntrica. Atividade muscular que envolve encurtamento do comprimento muscular.

Contração de alongamento. Contração conforme uma força externa traciona um músculo a um comprimento mais longo, apesar das forças opostas geradas pelas pontes cruzadas ativas.

Contração excêntrica. Atividade muscular que vem acompanhada por alongamento do músculo geralmente por uma carga externa que excede a força muscular.

Contração isométrica. Contração do músculo sob condições em que desenvolve tensão, mas não muda seu comprimento.

Contração isotônica. Contração muscular em que a carga no músculo permanece constante, porém o músculo muda de comprimento.

Contração ventricular isovolumétrica. Fase inicial da sístole, quando as valvas atrioventricular e aórtica são fechadas e o tamanho ventricular permanece constante.

Contralateral. No lado oposto do corpo.

Contratilidade. Força da contração do coração independente da extensão do sarcômero.

Contratransporte. Forma de transporte ativo secundário no qual o movimento efetivo de moléculas ativamente transportadas ocorre no sentido oposto ao movimento de declínio das moléculas que fornecem a energia.

Controle de comporta dos canais iônicos. Processo de abertura e fechamento dos canais iônicos.

Controles contrarregulatórios da glicose. Fatores hormonais ou neurais que se opõem às ações da insulina; incluem glucagon, epinefrina, nervos simpáticos para o fígado e tecido adiposo, cortisol e hormônio do crescimento (GH).

Controles locais. Mecanismos existentes nos tecidos que modulam o fluxo sanguíneo local independentemente e estímulo neural ou hormonal.

Convecção. Processo pelo qual um líquido ou gás perto de um corpo aquecido é aquecido por condução, se movimenta e é substituído por gás ou líquido mais frio que, por sua vez, segue o mesmo ciclo.

Convergência. (neuronal) Muitos neurônios pré-sinápticos que fazem sinapse em um neurônio pós-sináptico; (dos olhos) movimento convergente dos olhos (*i. e.*, em direção ao nariz) para visualizar objetos próximos.

Cooperatividade. Interação de locais de ligação funcionais em uma proteína multimérica.

Coração. Bomba muscular que gera pressão arterial e fluxo no sistema circulatório.

Cordão espermático. Estrutura que inclui o ducto deferente e os nervos e vasos sanguíneos que suprem os testículos.

Cordão umbilical. Estrutura longa, em forma de corda, que conecta o feto à placenta e contém veia e artérias umbilicais.

Cordas tendíneas. Cordões fortes e fibrosos que conectam os músculos papilares às bordas das valvas atrioventriculares; evitam o refluxo de sangue durante a sístole ventricular.

Cório. Membrana fetal mais externa derivada das células trofoblásticas; torna-se parte da placenta.

Córnea. Estrutura transparente que recobre a parte da frente do olho; forma parte do sistema óptico dos olhos e ajuda a focar a imagem de um objeto na retina.

Corno anterior (ventral). A substância cinzenta anterior (ventral) da medula espinal que contém os corpos celulares de neurônios motores.

Corno posterior (dorsal). Região de substância cinzenta na medula espinal que recebe entradas sensoriais e se conecta com neurônios motores no corno anterior (ventral).

Coroide. Camada pigmentada do olho próximo à retina.

Corpo. (do estômago) Parte média do estômago; secreta muco, pepsinogênio e ácido clorídrico.

Corpo caloso. Larga faixa de fibras nervosas que conecta os dois hemisférios cerebrais; uma comissura cerebral.

Corpo celular. Nas células com extensões longas, a parte que contém o núcleo.

Corpo lúteo. Estrutura ovariana formada a partir do folículo depois da ovulação; secreta estrogênio e progesterona.

Corpos aórticos. Quimiorreceptores localizados próximo ao arco aórtico; sensíveis ao conteúdo de O_2 e concentração de H^+ do sangue arterial.

Corpos carotídeos. Quimiorreceptores próximos à ramificação principal da artéria carótida; sensíveis ao conteúdo de O_2 e CO_2 e à concentração de H^+ do sangue.

Corpúsculo de Barr. Massa nuclear de cromatina sexual formada pelo cromossomo X não funcional nos núcleos celulares femininos.

Corpúsculo renal. Combinação de glomérulo e cápsula de Bowman.

Corpúsculos densos. Estruturas citoplasmáticas nas quais filamentos delgados de uma fibra muscular lisa são ancorados.

Corrente. Movimento de carga elétrica; nos sistemas biológicos, é causada por movimento iônico.

Córtex auditivo. Região do córtex cerebral que recebe fibras nervosas das vias auditivas.

Córtex cerebral. Camada celular que cobre o cérebro.

Córtex de associação do lobo parietal. Região do cérebro anterior envolvida na integração de aferências provenientes dos córtices sensoriais primários, bem como no processamento cognitivo de ordem superior e controle motor.

Córtex gustativo. Região do córtex cerebral que recebe estímulos sensoriais primários dos botões gustativos.

Córtex motor. Faixa do córtex cerebral ao longo da borda posterior do lobo frontal; dá origem a muitos axônios que descendem nas vias multineuronais e corticoespinais; também chamado de *córtex motor primário*.

Córtex motor primário. *Ver* córtex motor.

Córtex motor suplementar. Região do córtex cerebral, localizada no lado medial dos hemisférios cerebrais, em frente ao córtex primário motor; envolvido no planejamento e na realização de movimentos musculares complexos.

Córtex olfatório. Região da superfície inferior e medial do lobo frontal do córtex cerebral onde as informações sobre sentido do olfato são processadas.

Córtex renal. Parte mais externa do rim.

Córtex sensorimotor. Todas as áreas do córtex cerebral que desempenham uma função no controle do músculo esquelético.

Córtex somatossensorial. Faixa de córtex cerebral no lobo parietal, onde as fibras nervosas que transmitem informações sensoriais somáticas fazem sinapse.

Córtex suprarrenal (ou adrenal). Camada externa de cada glândula suprarrenal; secreta hormônios esteroides – principalmente cortisol, aldosterona e androgênios; *comparar* com medula suprarrenal.

Córtex visual. Região do lobo occipital do córtex cerebral que recebe as vias ascendentes dos olhos.

Cortical (néfron). Unidade funcional do rim contida no córtex renal e com uma pequena (ou nenhuma) alça de Henle.

Cortisol. Principal hormônio esteroide glicocorticoide secretado pelo córtex suprarrenal; regula vários aspectos do metabolismo orgânico.

Costâmeros. Grupos de proteínas estruturais que ligam os discos Z dos sarcômeros ao sarcolema das células musculares estriadas.

Cotransmissor. Mensageiro químico liberado com um neurotransmissor, a partir da sinapse ou junção neuroefetora.

Cotransporte. Forma de transporte ativo secundário no qual o movimento efetivo de substância ativamente transportada e o movimento de declínio das moléculas que fornecem a energia têm o mesmo sentido.

Creatinina. Escória metabólica derivada da creatina muscular.

Crescimento de recuperação. Período de crescimento rápido durante o qual a criança atinge sua altura prevista para uma determinada idade depois de um período temporário de crescimento lento devido à doença ou má nutrição.

Cristalino. Parte ajustável do sistema óptico dos olhos que ajuda a focar a imagem do objeto na retina, também chamado de lente (de acordo com a Terminologia Anatômica).

Cristaloides. Solutos de baixo peso molecular no plasma.

Cristas. (mitocondrial) A membrana interna das mitocôndrias, que pode assumir aparências tubular ou laminar; local que contém as enzimas do citocromo P450 envolvidas na produção de hormônio esteroide.

Cromatina. Combinação de DNA e proteínas nucleares; principal componente dos cromossomos.

Cromatina sexual. Massa nuclear que normalmente não é encontrada em células masculinas; cromossomo X condensado.

Cromóforo. Componente retinal, sensível à luz, de um fotopigmento.

Cromossomo. Fitas de DNA formadas a partir de cromatina condensada, contendo todos os genes que codificam proteínas encontradas no corpo.

Cromossomo sexual. Cromossomos X e Y.

Cromossomo X. Um dos dois cromossomos sexuais; encontrado em homens e mulheres.

Cromossomo Y. Um dos dois cromossomos sexuais; encontrado apenas nos homens genéticos.

***Crossing-over*.** Processo em que ocorre troca de segmentos de cromossomos maternos e paternos durante o pareamento cromossômico na meiose.

Cúmulo oóforo. Camadas de células granulosas que circundam o óvulo no folículo dominante.

Cúpula. Massa gelatinosa dentro dos canais semicirculares que contém estereocílios e responde ao movimento da cabeça.

Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina. Relação em forma de S (sigmoide) entre a pressão gasosa do oxigênio (pressão parcial de O_2) e a quantidade de oxigênio ligado à hemoglobina por unidade de sangue (saturação de hemoglobina).

Curva de função ventricular. Relação entre o aumento do volume sistólico (ou de ejeção) com o aumento do volume diastólico final.

D

Débito cardíaco (DC). Volume de sangue bombeado por cada ventrículo por minuto (não o débito total bombeado pelos dois ventrículos).

Débito de oxigênio. Diminuição das reservas de energia durante o exercício que resulta em aumento do consumo de oxigênio e elevação da produção de ATP por fosforilação oxidativa após o exercício.

Decremental. Decrescente em amplitude.

Defecação. Expulsão de fezes pelo reto.

Defensinas. Pequenos peptídeos liberados por células imunes envolvidas na destruição de bactérias, fungos e alguns vírus.

Deleção clonal. Destruição, por apoptose no timo, daqueles linfócitos T com receptores capazes de ligar-se a proteínas próprias (*self*).

Dendritos. Extensões altamente ramificadas do corpo celular do neurônio; recebem aferências sinápticas de outros neurônios.

Densidade pós-sináptica. Área na membrana celular pós-sináptica que contém receptores de neurotransmissores e proteínas estruturais importantes para a função da sinapse.

Depressão de longo prazo (DLP). Condição em que os nervos demonstram diminuição das respostas aos estímulos após uma estimulação anterior.

Depressão revestida por clatrina. Agregação de receptores ligados a ligantes em uma membrana celular que se separa e é internalizada na célula.

Depuração. Volume de plasma do qual uma substância particular foi completamente removida em um determinado tempo.

Depuração de creatinina (C_{Cr}). Volume plasmático do qual a creatinina é removida pelos rins por unidade de tempo; aproxima-se à taxa de filtração glomerular; também denominada *clearance de creatinina*.

Derivações eletrocardiográficas. Combinações do eletrodo de referência (designado negativo) e eletrodo de registro (designado positivo); cada combinação é colocada na superfície do corpo e oferece uma “visão” da atividade elétrica do coração.

Desaminação oxidativa. Reação na qual um grupo amina ($-NH_2$) de um aminoácido é substituído por oxigênio para formar um cetoácido.

Desidratação. Tipo de reação química na qual duas moléculas menores, como aminoácidos, se unem para formar uma molécula maior; uma única molécula de água é perdida no processo.

Deslocamento de fase. Reajuste do relógio circadiano decorrente de alterações nos estímulos ambientais.

Desmossomo. Junção que mantém duas células juntas; consiste em membranas plasmáticas de células adjacentes ligadas por fibras, mas separadas, por um espaço extracelular de 20 nm preenchido com uma substância cimentadora.

Desoxi-hemoglobina (Hb). Hemoglobina não combinada com oxigênio; hemoglobina reduzida.

Desoxirribose. Molécula de ribose com um único grupo hidroxila removido; componente do DNA.

Despertar eletroencefalográfico (EEG). Transformação do padrão eletroencefalográfico do ritmo alfa para o beta durante níveis mais elevados de atenção.

Despolarizado. Valor do potencial de membrana alterado em direção ao zero, de forma que o interior da célula se torna menos negativo que o nível de repouso.

Dessensibilizaçao de receptor. Incapacidade temporária de um receptor de responder a seu ligante devido à ligação prévia com o ligante.

Determinação sexual. Base genética do sexo individual, XY determinando homens e XX, mulheres.

Diacilglicerol (DAG). Segundo mensageiro que ativa a proteinoquinase C, a qual então fosforila muitas outras proteínas.

Diáfise. Parte do osso entre as placas epifisárias.

Diafragma. Músculo esquelético em forma de cúpula que separa as cavidades abdominal e torácica; principal músculo da respiração.

Diapedese. Passagem de leucócitos do sangue para o tecido circunjacente.

Diástole. Período do ciclo cardíaco em que os ventrículos estão relaxados.

Diencéfalo. Cerne da parte anterior do cérebro; localizado sob os hemisférios cerebrais e contém o *tálamo* e o *hipotálamo*.

Diferença de potencial. Diferença de carga entre dois pontos.

Diferenciação celular. Processo pelo qual células não especializadas adquirem propriedades funcionais e estruturais especializadas.

Diferenciação sexual. Desenvolvimento dos órgãos reprodutivos masculinos ou femininos.

2,3-difosfoglicerato (DPG). Substância produzida por eritrócitos durante a glicólise; liga-se de maneira reversível à hemoglobina, fazendo-a liberar oxigênio.

Difusão facilitada. Sistema que usa um transportador para levar moléculas de um ponto com concentração baixa para um local de alta concentração através da membrana; não há necessidade de energia.

Difusão simples. Movimento de solutos de acordo com um gradiente de concentração, sem um transportador ou hidrólise de ATP.

Digestão. Processo de degradação de partículas grandes e substâncias de alto peso molecular em moléculas pequenas.

Di-hidrotestosterona (DHT). Esteroide formado pela alteração da testosterona mediada por enzima; forma ativa da testosterona em algumas de suas células-alvo.

1,25-di-hidroxivitamina D [1,25-$(OH)_2$D]. Hormônio formado pelos rins; forma ativa da vitamina D.

Di-iodotirosina (DIT). Molécula de tirosina duplamente iodada, a qual é intermediária na formação dos hormônios da tireoide.

Dimorfismo sexual. Diferenças relativas ao sexo na aparência ou forma.

Dineína. Proteína motora que usa a energia do ATP para transportar moléculas carreadoras celulares fixadas ao longo dos microtúbulos.

Dinorfina. Pertencente a um grupo de peptídeos opioides endógenos que atuam como neuromoduladores no cérebro.

Dióxido de carbono sanguíneo total. Soma total do dióxido de carbono dissolvido, bicarbonato e carbamino-CO_2.

Disco. Camada de membranas no segmento externo do fotorreceptor; contém fotopigmentos.

Disco do nervo óptico. Região da retina em que os neurônios para o cérebro deixam o olho; a falta de fotorreceptores aqui resulta em um "ponto cego".

Discos intercalados. Estruturas que conectam miócitos cardíacos adjacentes, apresentando componentes para força tensional (desmossomos) e vias elétricas de baixa resistência (junções comunicantes).

Dissacarídeo. Molécula de carboidrato composta de dois monossacarídeos.

Distrofina. Proteína nas células musculares que liga actina a proteínas imersas no sarcolema; estabiliza as células musculares durante as contrações.

Diurese. Excreção aumentada de urina.

Diurese aquosa. Aumento do fluxo de urina decorrente da elevação do débito de água (geralmente devido a diminuição da secreção ou ação da vasopressina).

Diurese osmótica. Aumento do fluxo de urina resultante de uma excreção aumentada de soluto (p. ex., glicose no diabetes melito descontrolado).

Divergência. (neuronal) Neurônio pré-sináptico que faz sinapse com muitos neurônios pós-sinápticos; (dos olhos) movimento para fora dos olhos para visualizar objetos distantes.

Divisão aferente (do sistema nervoso periférico). Neurônios do sistema nervoso periférico que se projetam para o sistema nervoso central.

Divisão eferente (do sistema nervoso periférico). Neurônios no sistema nervoso periférico que se projetam para fora do sistema nervoso central.

Divisão parassimpática (do sistema nervoso autônomo). Parte do sistema nervoso autônomo cujas fibras pré-ganglionares deixam o SNC a partir do tronco encefálico e parte sacral da medula espinal; a maioria das suas fibras pós-ganglionares libera acetilcolina; *comparar* com divisão simpática.

Divisão simpática (do sistema nervoso autônomo). Parte do sistema nervoso autônomo cujas fibras pré-ganglionares deixam o SNC nas porções torácica e lombar da medula espinal; *comparar* com divisão parassimpática.

Dopamina (DA). Hormônio e neurotransmissor amina biogênica (catecolamina); precursor da epinefrina e norepinefrina.

Ducto biliar comum. Transporta a bile da vesícula biliar ao intestino delgado.

Ducto coclear. Tubo membranáceo cheio de líquido que se estende pela orelha interna, dividindo-a em compartimentos; contém o órgão de Corti.

Ducto coletor cortical. Local primário de reabsorção de íons sódio na extremidade distal de um néfron.

Ducto coletor medular. Componente terminal do néfron onde ocorre a reabsorção passiva de água sensível à vasopressina.

Ducto deferente. Um do par de ductos reprodutivos no homem que conecta o epidídimo dos testículos à uretra; também chamado de *canal deferente*.

Ducto de Müller. Parte do embrião que, na mulher, se desenvolve em ductos do sistema reprodutor, mas nos homens, degenera.

Ducto de Wolff. Parte do sistema de ductos embrionários que, no homem, permanece e se desenvolve em ductos do sistema genital, porém, na mulheres, degenera.

Ducto ejaculatório. Continuação dos ductos deferentes após união ao ducto da vesícula seminal; une-se à uretra na glândula próstata.

Duodeno. Primeira parte do intestino delgado (entre o estômago e o jejuno).

Dura-máter. Membrana (meninge) espessa mais externa que reveste o cérebro.

E

Efeito calorigênico. Aumento da taxa metabólica causado por epinefrina ou hormônios da tireoide.

Efetor. Célula ou uma coleção de células cuja mudança de atividade constitui a resposta em um sistema de controle.

Eicosanoide. Termo geral para ácidos graxos modificados, os quais são produtos do metabolismo do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e endoperóxidos cíclicos); atua como substância parácrina ou autócrina.

Ejaculação. Liberação de sêmen pelo pênis.

Ejeção ventricular. Fase do ciclo de bombeamento cardíaco durante a contração ventricular, quando o sangue sai pelas valvas semilunares.

Elasticidade. Tendência de uma estrutura elástica de se opor ao alongamento ou distorção.

Elemento químico. Tipo específico de átomo.

Elementos figurados. Fase sólida do sangue, incluindo células (eritrócitos e leucócitos) e fragmentos celulares (plaquetas).

Eletrocardiograma (ECG). Registro na superfície da pele das correntes elétricas geradas pelos potenciais de ação do músculo cardíaco.

Eletroencefalograma (EEG). Registro da atividade elétrica cerebral a partir do couro cabeludo.

Eletrólito. Substância que se dissocia em íons quando em solução aquosa.

Elétron. Partícula subatômica; cada uma delas carreia uma unidade de carga elétrica negativa.

Eletronegatividade. Medida da capacidade de um átomo de atrair elétrons em uma ligação covalente.

Eliminação. Remoção de determinadas escórias metabólicas do corpo pelo sistema digestório.

Embrião. Organismo durante os estágios iniciais do desenvolvimento; nos seres humanos, os primeiros 2 meses de vida intrauterina.

Eminência mediana. Região na base do hipotálamo contendo tufos capilares, para os quais os hormônios hipofisiotróficos são secretados.

Emissão. Movimento dos conteúdos do ducto genital masculino na uretra antes da ejaculação.

Emoções internas. Sentimentos e emoções do interior do indivíduo.

Emulsificação. Divisão de gotas lipídicas grandes em gotas muito pequenas que são impedidas de coalescerem pela ação de substâncias anfipáticas.

Encarceramento de iodeto. Transporte ativo de iodeto a partir do líquido extracelular através da membrana das células foliculares da tireoide, seguido por transporte de iodo para o coloide do folículo.

Encefalina. Neurotransmissor peptídeo em algumas sinapses, ativado por fármacos opioides; opioides endógenos.

Enchimento ventricular. Fase do ciclo de bombeamento cardíaco durante a qual os ventrículos estão em repouso e o sangue entra pelas valvas atrioventriculares.

Endocitose. Processo em que a membrana plasmática invagina-se para dentro da célula, formando pequenas bolsas que se soltam para produzir vesículas intracelulares ligadas à membrana.

Endocitose líquida. Invaginação de uma membrana plasmática pela qual uma célula consegue engolfar líquido extracelular.

Endocitose mediada por receptor. A captação específica de ligantes no líquido extracelular por regiões da membrana plasmática que sofrem invaginação e formam vesículas intracelulares.

Endolinfa. Líquido extracelular encontrado na cóclea e no aparelho vestibular.

Endométrio. Epitélio glandular que reveste a cavidade uterina.

Endoperóxidos cíclicos. Eicosanoides formados a partir do ácido araquidônico pela ciclo-oxigenase (COX).

Endossomos. Vesículas intracelulares que transportam moléculas entre o aparelho de Golgi, lisossomos e membrana plasmática.

Endotelina-1 (ET-1). Membro de uma família de peptídeos secretados por muitos tecidos que podem atuar como sinal parácrino ou hormonal; uma ação importante é a vasoconstrição.

Endotélio. Camada fina de células que reveste as cavidades cardíacas e os vasos sanguíneos.

Endotérmico. Animal que gera seu próprio calor corporal interno, sem depender do ambiente.

Energia de ativação. Energia necessária para romper ligações químicas existentes durante uma reação química.

Enterogastronas. Termo coletivo para os hormônios liberados pelos intestinos; inibem a atividade gástrica.

Enteroquinase. Enzima na membrana plasmática luminal das células epiteliais do intestino; converte tripsinogênio pancreático em tripsina.

Envelope nuclear. Membrana dupla que circunda o núcleo celular.

Enzima. Proteína catalisadora que acelera reações químicas específicas, mas que não sofre, ela própria, alterações químicas durante a reação.

Enzima conversora de angiotensina (ECA). Enzima nas células endoteliais capilares que catalisa a remoção de dois aminoácidos da angiotensina I para formar angiotensina II.
Eosinófilo. Leucócito granulocítico polimorfonuclear (PMN) cujos grânulos captam o corante vermelho eosina; envolvido na destruição parasitária e respostas alérgicas.
Epicárdio. Camada de tecido conjuntivo intimamente fixada à superfície mais externa do coração.
Epidídimo. Parte do sistema de ductos do sistema genital masculino localizada entre os túbulos seminíferos e o ducto deferente.
Epífise. Extremidade dos ossos longos.
Epiglote. Fino folheto cartilaginoso que se dobra para baixo, cobrindo a traqueia durante a deglutição.
Epinefrina. Hormônio amina secretado pela medula suprarrenal e envolvido na regulação do metabolismo orgânico; um neurotransmissor biogênico amina (catecolamina); também chamada de *adrenalina.*
Epitálamo. Pequena parte do diencéfalo posterior que contém a glândula pineal.
Epitélio. Tecido que reveste todas as superfícies do corpo e cavidades corporais, além de formar a maioria das glândulas.
Epitélio olfatório. Membrana mucosa na parte superior da cavidade nasal que contém receptores de olfato.
Epitélio pigmentar. Camada escura, mais interna da retina; absorve a luz que passa ao lado dos fotopigmentos.
Epítopo. Porção antigênica de uma molécula que forma complexo com proteína do MHC e é apresentada ao linfócito T; também chamado de *determinante antigênico*.
Equação de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK). Cálculo de potencial de membrana quando uma membrana é permeável a mais de um íon.
Equação de Nernst. Cálculo do equilíbrio eletroquímico através de uma membrana, para qualquer íon.
Equilíbrio. Ausência de alteração efetiva ocorrendo no sistema; não demanda energia.
Equilíbrio de difusão. Estado durante o qual os fluxos de difusão em sentidos opostos são iguais; isto é, o fluxo efetivo é igual a zero.
Equilíbrio químico. Estado no qual as taxas dos componentes anterógrados e reversos de uma reação química são iguais, e não há alteração efetiva nas concentrações de reagentes e produtos.
Ereção. Enrijecimento do pênis ou clitóris decorrente da congestão vascular.
Eritrócito. Hemácia; célula vermelha do sangue.
Eritropoese. Produção de eritrócito.
Eritropoetina. Hormônio peptídeo secretado principalmente pelas células renais; estimula a produção de eritrócitos; um dos fatores de crescimento hematopoético.
Esclera. Camada mais externa, resistente, do globo ocular.
Escroto. Saco que contém os testículos e o epidídimo.
Esfíncter. Anel de músculo liso que circunda um tubo, fechando-o quando o músculo se contrai.
Esfíncter anal externo. Anel de músculo esquelético em torno da extremidade inferior do reto.
Esfíncter anal interno. Anel de músculo liso ao redor da extremidade inferior do reto.
Esfíncter de Oddi. Anel de músculo liso que circunda o ducto biliar comum em sua penetração no duodeno.
Esfíncter esofágico inferior. Músculo liso da última parte do esôfago; pode fechar a abertura esofágica no estômago.
Esfíncter esofágico superior. Anel de músculo esquelético que circunda o esôfago logo abaixo da faringe que, quando contraído, fecha a entrada do esôfago.
Esfíncter pilórico. Anel de músculo liso entre o estômago e o intestino delgado.
Esfíncter pré-capilar. Anel de músculo liso ao redor do capilar de onde ele sai por meio de um canal ou arteríola.
Esfíncter uretral externo. Anel de músculo esquelético que circunda a uretra na base da bexiga.
Esfíncter uretral interno. Parte da musculatura lisa da parede da bexiga urinária que abre e fecha a abertura de saída da bexiga.
Esôfago. Porção do sistema digestório que conecta a garganta (faringe) ao estômago.
Espaço anatômico morto. Espaço nas vias do sistema respiratório onde não há troca gasosa com o sangue.
Espaço de Bowman. Espaço cheio de líquido na cápsula de Bowman, no qual é filtrado o líquido livre de proteína, a partir do glomérulo.
Espaço morto alveolar. Volume de ar fresco inspirado que chega aos alvéolos, mas que não realiza troca gasosa com o sangue.
Espaço morto fisiológico. Soma dos espaços mortos anatômico e alveolar; é a parte da árvore respiratória onde não ocorre troca gasosa com o sangue.
Espaço subaracnóideo. Espaço entre as meninges pia-máter e aracnoide que contém líquido cefalorraquidiano.
Espasmo. Resposta mecânica do músculo a um único potencial de ação.
Especificidade. Seletividade; capacidade do local de ligação de reagir apenas com um tipo ou uma quantidade de tipos limitada de moléculas.
Espectro visível. Comprimentos de onda de radiação eletromagnética capazes de estimular os fotorreceptores do olho.
Espermátide. Espermatozoide imaturo.
Espermatócitos primários. Células germinativas masculinas derivadas das espermatogônias; cada uma sofre divisão meiótica para formar dois espermatócitos secundários.

Espermatócitos secundários. Células de 23 cromossomos resultantes da primeira divisão meiótica dos espermatócitos primários nos testículos.

Espermatogênese. Formação de espermatozoide.

Espermatogônia. Célula germinativa não diferenciada que dá origem a espermatócito primário.

Espermatozoide. Gameta masculino.

Espinhas dendríticas. Pequenas protrusões dos dendritos que recebem sinapses dos axônios.

Estado absortivo. Período durante o qual os nutrientes entram na corrente sanguínea provenientes do tubo gastrintestinal.

Estado de consciência. Graus de alerta mental, isto é, desperto, sonolento, dormindo, e assim por diante.

Estado de equilíbrio dinâmico. Sem alterações efetivas; no entanto, existe a necessidade de aporte contínuo de energia para evitar alteração efetiva; *comparar* com equilíbrio.

Estado de repouso ou digestão. Estado homeostático característico de ativação do sistema nervoso parassimpático.

Estado de trava (*latch state*). Estado contrátil de alguns músculos lisos em que a força pode ser mantida por períodos prolongados com muito pouco uso de energia; a ciclagem das pontes cruzadas alentece até o ponto em que os filamentos espessos e delgados ficam efetivamente "travados" (*latched*).

Estado pós-absortivo. Período durante o qual os nutrientes não estão sendo absorvidos pelo sistema digestório e é preciso que as reservas endógenas do corpo forneçam a energia.

Estapédio. Músculo esquelético que se fixa ao estribo e protege o aparelho auditivo amortecendo o movimento dos ossículos da orelha durante sons altos e persistentes.

Estereocílios. Cílios imóveis que contêm filamentos de actina.

Esteroides. Subclasse de lipídios; as moléculas consistem em quatro anéis de carbono interconectados, aos quais grupos polares podem se fixar.

Esteroides gonadais. Hormônios sintetizados nos testículos (testosterona) e ovários (estrogênio e progesterona).

Estímulo. Alteração detectável no ambiente interno ou externo.

Estímulo adequado. Modalidade de estímulo à qual um determinado receptor sensorial é mais sensível.

Estímulo limiar. Estímulos capazes de despolarizar membrana apenas até o limiar.

Estômago. Estrutura expansível em forma de saco no tubo gastrintestinal entre o esôfago e o intestino delgado; local de digestão inicial das proteínas.

Estradiol. Hormônio esteroide da família do estrogênio; principal hormônio sexual feminino.

Estresse. Uma ameaça ambiental ou interna, percebida ou real, à saúde e à vida; evento que promove o aumento da secreção de cortisol.

Estribo. Um dos três ossículos na orelha interna que transmite movimentos da membrana timpânica para a orelha interna.

Estriol. Estrogênio presente na gravidez; produzido principalmente pela placenta.

Estrogênio. Hormônios esteroides que apresentam efeitos similares ao estradiol no sistema genital feminino.

Estrona. Estrogênio menos proeminente que o estradiol.

Estrutura primária. A sequência de aminoácido de uma proteína.

Estrutura quaternária. Formada quando dois ou mais polipeptídeos se associam um com o outro por ligações de hidrogênio e outras forças; os polipeptídeos individuais são chamados de *subunidades*.

Estrutura secundária. As estruturas alfa-hélice e folha beta pregueada de uma proteína.

Estrutura terciária. A estrutura tridimensional dobrada de uma proteína formada por ligações de hidrogênio, atrações hidrofóbicas, interações eletrostáticas e pontes cruzadas de cisteína.

Evaporação. Perda de água corporal por perspiração, resultando em resfriamento.

Excitabilidade. Capacidade de produzir sinais elétricos.

Excitotoxicidade. Dano disseminado às células cerebrais decorrente da liberação de glutamato por neurônios rompidos.

Exocitose. Processo no qual vesículas intracelulares se fundem à membrana plasmática, se abrem e liberam seu conteúdo no líquido extracelular.

Éxon. Região do DNA que contém códigos para uma parte da sequência de aminoácido de uma proteína.

Expansão clonal. Divisões celulares de linfócitos iniciadas pela ligação de um antígeno a um receptor de membrana do linfócito.

Experiências conscientes. Relacionadas ao indivíduo estar consciente; pensamentos, sentimentos, percepções, ideias e raciocínio durante qualquer estado de consciência.

Expiração. Movimento do ar para fora dos pulmões.

Extensão. Retificação de uma articulação.

Facilitação pré-sináptica. Estímulo excitatório aos neurônios por meio de sinapses no terminal nervoso.

F

F-actina. Forma polimerizada da actina encontrada nos filamentos de actina.

FAD. Flavina adenina dinucleotídio; uma coenzima derivada da riboflavina de vitamina B que participa da transferência de átomos de hidrogênio durante o metabolismo.

Fadiga de comando central. Fadiga muscular decorrente de falha das regiões apropriadas do córtex cerebral em excitar neurônios motores.

Fadiga muscular. Diminuição da tensão muscular com a atividade prolongada.

Fagócitos. Quaisquer células capazes de realizar fagocitose.

Fagocitose. Ingestão de partículas por uma célula.

Fagolissoma. Vesícula intracelular formada pela combinação de um lisossomo e um fagossomo; os conteúdos do lisossomo começam o processo de destruição dos conteúdos do fagossomo.

Fagossomo. Sacos intracelulares ligados à membrana plasmática, os quais são formados quando o fagócito ingere um microrganismo.

Faringe. Garganta; via de passagem comum às rotas percorridas por alimentos e ar.

Fase cefálica (do controle gastrintestinal). Início dos reflexos neural e hormonal que regulam as funções gastrintestinais por estimulação dos receptores na cabeça, isto é, receptores cefálicos – visão, olfato, paladar e mastigação – bem como por estados emocionais.

Fase folicular. Porção do ciclo menstrual durante o qual o folículo e o óvulo se desenvolvem até a maturidade antes da ovulação.

Fase gástrica. (de controle gastrintestinal) Início dos reflexos gastrintestinais neurais e hormonais pela estimulação da parede gástrica.

Fase intestinal. (de controle gastrintestinal) Início dos reflexos gastrintestinais hormonais e neurais por estímulo das paredes dos intestinos.

Fase lútea. Segunda metade do ciclo menstrual após a ovulação; o corpo lúteo é a estrutura ovariana ativa.

Fase menstrual. Período do ciclo menstrual durante o qual sangue menstrual está presente.

Fase proliferativa. Estágio do ciclo menstrual, entre a menstruação e a ovulação, durante o qual o endométrio repara-se e cresce.

Fase secretória. Estágio do ciclo menstrual após a ovulação durante a qual um tipo de endométrio secretório se desenvolve.

Fator angiogênico. Sinal químico que induz o desenvolvimento e o crescimento de vasos sanguíneos.

Fator de crescimento hematopoético (HGF). Grupo de hormônios proteicos e agentes parácrinos que estimula a proliferação e diferenciação de vários tipos de células sanguíneas.

Fator de crescimento similar à insulina 1 (IGF-1). Hormônio que medeia o efeito estimulante da mitose do hormônio do crescimento no osso e outros tecidos e exerce efeitos de *feedback* no hipotálamo e adeno-hipófise.

Fator de crescimento similar à insulina 2 (IGF-2). Hormônio mitogênico ativo durante a vida fetal.

Fator de iniciação. Proteína necessária para a montagem de ribossomos e o estabelecimento de um complexo de iniciação que permite o começo da síntese de proteína nova.

Fator de liberação de prolactina (PRF). Fator hipotalâmico putativo que estimula a liberação de prolactina.

Fator de necrose tumoral alfa (TNF-*α*). Citocina secretada por macrófagos (e outras células); apresenta muitas das mesmas funções da IL-1.

Fator de relaxamento derivado do endotélio (FRDE). Óxido nítrico secretado pelo endotélio vascular que relaxa a musculatura vascular lisa e causa dilatação arteriolar.

Fator de transcrição. Proteína que atua como chaves genéticas, regulando a transcrição de um gene particular pela ativação ou repressão do processo de iniciação.

Fator de von Willebrand (FvW). Proteína plasmática secretada pelas células endoteliais; facilita a adesão de plaquetas à parede danificada do vaso.

Fator intrínseco. Glicoproteína secretada pelo epitélio do estômago e necessária para absorção de vitamina B_{12} no íleo.

Fator plaquetário (FP). Fosfolipídio exposto nas membranas das plaquetas agregadas; importante na ativação de diversos fatores plasmáticos da formação de coágulo.

Fator Rh. Grupo de antígenos na membrana plasmática do eritrócito que pode (Rh^+) ou não (Rh^-) estar presente.

Fator tecidual. Proteína envolvida no início da coagulação por meio da via extrínseca; localizado na membrana plasmática das células subendoteliais.

Fc. Parte da “haste” de um anticorpo.

Fechamento epifisário. Conversão da placa de crescimento epifisário em osso.

***Feedback* negativo.** Característico de sistemas de controle nos quais as respostas do sistema se opõem à alteração original no sistema; *comparar* com *feedback* positivo.

***Feedback* negativo de alça curta.** Inibição do hipotálamo por um hormônio da glândula adeno-hipófise.

***Feedback* negativo de alça longa.** Inibição da adeno-hipófise e/ou hipotálamo por hormônio secretado pela terceira glândula endócrina em uma sequência.

***Feedback* positivo.** Característico dos sistemas de controle nos quais um distúrbio inicial desencadeia uma série de eventos que exacerba o distúrbio ainda mais; *comparar* com *feedback* negativo.

Feixe de His. Estrutura similar a nervo, composta de células cardíacas modificadas que transportam impulsos elétricos do nó atrioventricular para o septo interventricular; também denominado fascículo atrioventricular (de acordo com a Terminologia Anatômica).

Fenda sináptica. Espaço extracelular estreito que separa os neurônios pré e pós-sinápticos na sinapse química.

Fendas intercelulares. Espaços estreitos cheios de água entre as células endoteliais capilares.
Fenótipo. Gênero com base na aparência física.
Ferritina. Proteína que se liga ao ferro e o armazena no corpo.
Ferro. Elemento que forma parte de cada subunidade da hemoglobina e se liga a oxigênio molecular.
Fertilização. União de espermatozoide e óvulo.
Feto. Ser humano do terceiro mês de vida intrauterina até o nascimento.
Fezes. Material expelido do intestino grosso durante a defecação.
Fibra de cadeia nuclear. Receptor de estiramento especializado nos fusos musculares esqueléticos que responde em proporção direta ao comprimento de um músculo.
Fibra de colágeno. Proteína forte e fibrosa que atua como elemento estrutural extracelular no tecido conjuntivo.
Fibra de elastina. Proteína com propriedades elásticas ou semelhantes a molas; encontrada nas grandes artérias e nas vias respiratórias.
Fibra de Purkinje. Célula miocárdica especializada que constitui parte do sistema condutor do coração; leva excitação dos ramos do feixe ao músculo ventricular.
Fibra dietética. Carboidratos não digeríveis consumidos nos alimentos.
Fibra do saco nuclear. Receptor de estiramento especializado nos fusos musculares esqueléticos que respondem tanto à magnitude do estiramento muscular quanto à velocidade na qual é estirado.
Fibra extrafusal. Fibra muscular primária no músculo esquelético, em contraste com fibra modificada (intrafusal) no fuso muscular.
Fibra glicolítica. Fibra muscular esquelética que apresenta alta concentração de enzimas glicolíticas e grandes reservas de glicogênio; fibra muscular branca.
Fibra glicolítico-oxidativa rápida. Fibra muscular esquelética que demonstra velocidade alta de contração intrínseca e abundante capacidade de produção de ATP por fosforilação oxidativa aeróbica.
Fibra glicolítica rápida. Fibra muscular esquelética que apresenta elevada velocidade de contração intrínseca e capacidade abundante de produção de ATP por glicólise anaeróbica.
Fibra intrafusal. Fibra muscular esquelética modificada no fuso muscular.
Fibra lenta. Fibra muscular cuja miosina apresenta baixa atividade de ATPase.
Fibra muscular. Célula muscular.
Fibra muscular branca. Fibra muscular que não apresenta quantidades apreciáveis de mioglobina.
Fibra muscular vermelha. Fibra muscular que apresenta alta capacidade oxidativa e grande quantidade de mioglobina.
Fibra nervosa. Axônio de um neurônio.
Fibra oxidativa. Fibra muscular que apresenta inúmeras mitocôndrias e, portanto, alta capacidade de fosforilação oxidativa; fibra muscular vermelha.
Fibra oxidativa lenta. Fibra muscular esquelética que apresenta velocidade de contração intrínseca lenta, porém fadiga muito lentamente devido à capacidade abundante de produção de ATP por fosforilação oxidativa aeróbica.
Fibra rápida. Fibra de músculo esquelético que contém miosina com alta atividade de ATPase.
Fibra zonular. Fibra que conecta os músculos ciliares ao cristalino.
Fibrina. Polímero de proteína resultante da clivagem enzimática do fibrinogênio; capaz de transformar sangue em gel (coágulo).
Fibrinogênio. Proteína plasmática precursora de fibrina.
Fígado. Grande órgão localizado na parte superior direita do abdome com funções metabólicas, endócrinas e exócrinas.
Filamento de actina. Polímero de actina G que forma parte do citoesqueleto celular e integra o aparelho contrátil das células musculares; também chamado de *microfilamentos*.
Filamento delgado. Filamento de actina na célula muscular do músculo esquelético.
Filamento espesso. Filamento de miosina na célula muscular do músculo esquelético.
Filamento intermediário. Filamento que contém actina associado aos desmossomos.
Filamento-molde. Filamento de DNA com a orientação correta em relação a um promotor para se ligar à RNA polimerase.
Filtração glomerular. Processo pelo qual os componentes do plasma no capilar glomerular passam para o espaço de Bowman do glomérulo; o processo é controlado pela pressão de filtração glomerular efetiva.
Filtrado glomerular. Ultrafiltrado de plasma produzido no glomérulo que normalmente não contém células nem proteínas grandes.
Fímbrias. Aberturas das tubas uterinas; apresentam projeções revestidas de epitélio ciliado pelos quais os óvulos ovulados passam nas tubas uterinas.
Fisiologia. Ramo da biologia que lida com os mecanismos pelos quais os organismos vivos funcionam.
Fisiopatologia. Estudo dos mecanismos dos estados patológicos.
Flato. Gás intestinal expelido pelo ânus.
Flexão. A ação de dobrar uma articulação.
Fluxo. Taxa do fluxo de uma substância (como um soluto em água) através de uma unidade de área superficial em uma unidade de tempo.

Fluxo de massa. Movimento de líquidos ou gases da região de maior pressão para uma de menor pressão.

Fluxo laminar. Quando um líquido (p. ex., sangue) flui suavemente por um tubo em camadas concêntricas, sem turbulência.

Fluxo plasmático renal. A quantidade total de plasma (sangue menos volume de eritrócitos) que passa pelos dois rins por unidade de tempo.

Fluxo resultante. Diferença entre dois fluxos unidirecionais.

Fluxo sanguíneo coronário. Fluxo de sangue para o músculo do coração.

Folha beta pregueada. Uma forma de estrutura proteica secundária determinada pela relativa hidrofobicidade das cadeias laterais de aminoácidos.

Folículo. Óvulo e suas células envoltórias foliculares, granulosas e tecais em todos os estágios antes da ovulação; também chamado de *folículo ovariano*.

Folículo de Graaf. Folículo maduro pouco antes da ovulação.

Folículo dominante. O mais maduro folículo em desenvolvimento no ovário, a partir do qual o óvulo maduro é ovulado.

Folículo primordial. Ovócito imaturo encerrado em uma única camada de células granulosas.

Força de deslocamento (*power stroke*). Etapa do ciclo da ponte cruzada que envolve rotação física da cabeça globular da miosina.

Força de Starling. Fator que determina o sentido e a magnitude do movimento de líquido através da parede capilar.

Formação reticular. *Ver* sistema de ativação reticular (SAR).

Fosfatase de cadeia leve de miosina. Enzima que remove o fosfato de alta energia da miosina; importante no relaxamento das células musculares lisas.

Fosfocreatina (FC). Molécula que transfere fosfato e energia para o ADP, para gerar ATP.

Fosfolipase A_2. Enzima que cinde ácido araquidônico do fosfolipídio da membrana plasmática.

Fosfolipase C. Enzima de membrana plasmática controlada por receptor que catalisa a degradação de fosfatidilinositol bifosfato em inositol trifosfato e diacilglicerol.

Fosfolipídio. Subclasse de lipídios similar aos triglicerídeos, exceto pelo fato de ter um grupo fosfato ($–PO_4^{-2}$) e uma pequena molécula contendo nitrogênio fixados ao terceiro grupo hidroxila do glicerol; principais componentes das membranas celulares.

Fosfoproteína fosfatase. Enzima que remove fosfato da proteína.

Fosforilação. Adição de um grupo fosfato a uma molécula orgânica.

Fosforilação em nível de substrato. Transferência direta do grupo fosfato do intermediário metabólico ao ADP para formar ATP.

Fosforilação oxidativa. Processo pelo qual a energia derivada da reação entre hidrogênio e oxigênio para formar água é transferida para o ATP durante sua formação.

Fotopigmento. Molécula sensível à luz, alterada pela absorção de energia fótica de certos comprimentos de onda; consiste em opsina ligada a um cromóforo.

Fotorreceptor. Célula sensorial especializada em responder à luz; contém pigmentos que o tornam sensível a diferentes comprimentos de onda de luz.

Fóvea central. Área próxima do centro da retina onde os cones estão mais concentrados; possibilita a visão mais nítida.

Fração de ejeção (FE). Razão entre volume sistólico e volume diastólico final; *FE = VS/VDF*.

Frequência. Número de vezes que um evento ocorre por unidade de tempo.

Frequência cardíaca. Número de contrações cardíacas por minuto.

Fundo. Parte superior do estômago; secreta muco, pepsinogênio e ácido clorídrico.

Fuso do sono. Formas de ondas de alta frequência observadas no eletroencefalograma durante o sono de estágio 2.

Fuso muscular. Órgão receptor, constituído por fibras musculares especializadas que detectam o estiramento dos músculos esqueléticos.

G

GABA (ácido gama-aminobutírico). Neurotransmissor aminoácido que ocorre comumente nas sinapses inibitórias no sistema nervoso central.

G-actina. Monômero de actina que polimeriza para formar F-actina, a qual constitui os filamentos de actina.

Gamaglobulina. Imunoglobulina G, classe mais abundante de anticorpos plasmáticos.

Gameta. Célula germinativa ou célula reprodutora; espermatozoides nos homens e óvulos nas mulheres.

Gametogênese. Produção de gameta.

Gânglio. Em geral, reservado para grupos de corpos celulares neuronais fora do SNA.

Gânglio autônomo. Grupo de corpos de células neuronais no sistema nervoso periférico.

Gânglio da raiz posterior (dorsal). Grupo de corpos de células neuronais sensoriais com axônios projetados para o corno posterior (dorsal) da medula espinal.

Gasto total de energia. Soma do trabalho externo realizado, do calor produzido e da energia armazenada pelo corpo.

Gástrico. Pertinente ao estômago.

Gastrina. Hormônio peptídeo secretado pela região do antro do estômago; estimula a secreção de ácido gástrico.

Gêmeos fraternos (dizigóticos). Gêmeos que ocorrem quando dois óvulos são fertilizados.

Gene. Unidade de informação hereditária; parte do DNA que contém informações necessárias para determinar a sequência de aminoácido de uma proteína.

Gene poupador. Gene cuja evolução acredita-se ter acontecido para aumentar a capacidade do corpo de armazenar gordura.

Gene SRY. Gene no cromossomo Y que determina o desenvolvimento dos testículos no homem genético.

Genitália externa feminina. Púbis, grandes e pequenos lábios, clitóris, parte externa da vagina e suas glândulas.

Genitália feminina interna. Ovários, tubas uterinas, útero e vagina.

Genoma. Conjunto completo dos genes de um organismo.

Genótipo. Conjunto de alelos presente em um indivíduo; determina o sexo genético (XX, mulher; XY, homem).

Gerador do ritmo respiratório. Rede de trabalho neural no tronco encefálico que gera sinais eferentes para o nervo frênico.

Gestação. Período de tempo de desenvolvimento fetal intrauterino (em geral, cerca de 9 meses em humanos).

Giro. Cristas elevadas sinuosas na superfície externa do córtex cerebral.

Glândula. *Ver* glândula endócrina; glândula exócrina.

Glândula bulbouretral. Par de glândulas nos homens que secretam os componentes líquidos do sêmen na uretra.

Glândula endócrina. Grupo de células epiteliais que secreta hormônios no espaço extracelular, que, por sua vez, se difundem na corrente sanguínea; também chamada de *glândula sem ductos*.

Glândula exócrina. Grupo de células epiteliais especializadas em secreção e que apresentam ductos que levam a uma superfície epitelial.

Glândula hipófise. Glândula endócrina localizada em uma fossa óssea abaixo do hipotálamo; consiste em adeno-hipófise e neuro-hipófise.

Glândula mamária. Glândula secretora de leite nas mamas.

Glândula pineal. Parte do epitálamo do cérebro; produz melatonina envolvida nos ritmos circadianos.

Glândula próstata. Glândula grande que circunda a uretra no homem; secreta líquido seminal na uretra.

Glândula suprarrenal (ou adrenal). Um dos componentes do par de glândulas endócrinas localizadas acima de cada rim; cada glândula é constituída por um *córtex* (mais externo) e uma *medula* (mais interna).

Glândulas paratireoides. Quatro glândulas que secretam paratormônio (PTH) localizadas na superfície da glândula tireoide.

Glândulas salivares. Três pares de glândulas exócrinas ao redor da boca que produzem saliva.

Glândulas sudoríparas. Glândulas localizadas abaixo da pele, capazes de secretar um líquido salgado em ductos que desembocam na superfície da pele em resposta a sinais neurais induzidos pelo calor do sistema nervoso autônomo.

Glicerol. Carboidrato de três carbonos; forma o arcabouço do triglicerídeo.

Glicerol-3-fosfato. Molécula de três carbonos que se combina aos ácidos graxos para formar triglicerídeos.

Glicina. Um aminoácido; neurotransmissor em algumas sinapses inibitórias no SNC.

Glicocálice. Revestimento pouco definido na superfície extracelular da membrana plasmática; composto por cadeias curtas e ramificadas de carboidratos.

Glicocorticoide. Hormônio esteroide produzido pelo córtex suprarrenal, o qual exerce grandes efeitos sobre o metabolismo dos nutrientes e resposta corporal ao estresse.

Glicogênio. Polissacarídeo altamente ramificado composto por subunidades de glicose; principal forma de depósito de carboidrato do corpo.

Glicogênio fosforilase. Enzima intracelular necessária para começar o processo de degradação do glicogênio em glicose; inibida pela insulina.

Glicogênio sintase. Enzima intracelular necessária para sintetizar glicogênio; estimulada pela insulina.

Glicogenólise. Degradação de glicogênio em glicose.

Glicólise. Via metabólica que degrada glicose em duas moléculas de piruvato (aerobicamente) ou duas moléculas de lactato (anaerobicamente).

Gliconeogênese. Formação de glicose pelo fígado ou pelos rins a partir do piruvato, lactato, glicerol ou aminoácidos.

Glicoproteína. Proteína que contém carboidratos covalentemente ligados.

Glicose. Maior monossacarídeo no corpo; um açúcar com 6 carbonos, $C_6H_{12}O_6$; também chamado de *açúcar do sangue*.

Globina. Termo coletivo para as quatro cadeias de polipeptídeos da molécula de hemoglobina.

Globulina. Proteína encontrada no plasma sanguíneo.

Glomérulo. Tufo de capilares glomerulares no começo do néfron renal.

Glote. Abertura entre as pregas vocais pela qual o ar passa, e área circunjacente.

Glucagon. Hormônio peptídeo secretado pelas células alfa das ilhotas pancreáticas de Langerhans; promove a elevação da glicose plasmática.

Glutamato. Ânion formado a partir do aminoácido ácido glutâmico; importante neurotransmissor excitatório do SNC.

Glúten. Termo coletivo para diversas proteínas encontradas no trigo e outros alimentos; alguns indivíduos desenvolvem autoimunidade a essas proteínas.

GMP cíclico (GMPc). 39,59-monofosfato de guanosina cíclico; nucleotídio cíclico que atua como segundo mensageiro em algumas células.

GMPc fosfodiesterase. Enzima nas células que converte GMPc em GMP.

Gônada. Órgão da reprodução, produtor de gametas e esteroides; testículos nos homens e ovários nas mulheres.

Gonadotropina. Hormônio glicoproteico secretado pela adeno-hipófise (LH e FSH) e placenta (hCG) que influencia na função gonadal.

Gonadotropina coriônica humana (hCG). Hormônio glicoproteico secretado pelas células trofoblásticas da placenta; mantém a atividade secretória do corpo lúteo durante os três primeiros meses de gestação.

Gradiente eletroquímico. Força impulsora através de uma membrana plasmática que dita se um íon entra ou sai da célula; estabelecido tanto pela diferença de concentração quanto pela diferença de carga elétrica entre as superfícies extracelular e citosólica da membrana.

Grelina. Hormônio liberado pelas células do estômago; estimula a fome.

Grupo amino. $–NH_2$; é ionizado a $–NH_3^+$.

Grupo carboxila. –COOH; ioniza para íon carboxila ($–COO^-$).

Grupo respiratório dorsal (GRD). Neurônios do centro medular respiratório que disparam durante a inspiração.

Grupo respiratório pontino. Neurônios na ponte que modulam os ritmos respiratórios.

Grupo respiratório ventral (GRV). Região do tronco encefálico que contém neurônios expiratórios importantes durante o exercício.

Guanilil ciclase. Enzima que catalisa a transformação de GTP em GMP cíclico.

Guanina. Base purínica no DNA e RNA.

Gustação. O sentido do gosto.

H

Habituação. Diminuição reversível da força de resposta sob estimulação administrada repetidamente.

Helicotrema. Ponto mais externo na cóclea, onde a rampa vestibular e timpânica se encontram.

Hemácia. *Ver* eritrócito.

Hematócrito. Porcentagem do volume sanguíneo total ocupado pelas hemácias.

Heme. Complexo orgânico contendo ferro ligado a cada uma das quatro cadeias polipeptídicas da hemoglobina ou aos citocromos.

Hemisfério cerebral. Metades direita e esquerda do córtex cerebral.

Hemodinâmica. Fatores que descrevem o que determina o movimento de sangue, em particular, pressão, fluxo e resistência.

Hemoglobina. Proteína composta de quatro cadeias de polipeptídeos, com cada uma delas fixa a um heme; localiza-se nos eritrócitos e transporta a maioria do oxigênio sanguíneo.

Hemoglobina fetal. Molécula transportadora de oxigênio com alta afinidade pelo oxigênio.

Hemostasia. Interrupção da perda sanguínea a partir de um vaso danificado.

Heparina. Agente anticoagulante encontrado nas superfícies das células endoteliais; liga a antitrombina III aos tecidos; usada como anticoagulante.

Hertz (Hz). Ciclos por segundo; medida usada para frequências de onda.

Hexoses. Açúcares de seis carbonos, como a glicose.

Hidrofílico. Atraído e facilmente dissolvido em água.

Hidrofóbico. Não atraído e insolúvel, em água.

Hidrólise. Quebra da ligação química com adição de elementos da água (—H e —OH) aos produtos formados; também chamado de *reação hidrolítica*.

Hidroxiapatita. Cristais compostos principalmente de cálcio e fosfato depositados na matriz óssea (mineralização).

Hímen. Membrana que parcialmente cobre a abertura da vagina.

Hipercalcemia. Concentração plasmática de cálcio elevada.

Hiperemia. Aumento do fluxo de sangue.

Hiperemia ativa. Fluxo de sangue aumentado através de um tecido associado a aumento da atividade metabólica.

Hiperemia reativa. Aumento transitório do fluxo sanguíneo após liberação da oclusão do suprimento sanguíneo.

Hiperosmótico. Com concentração total de soluto superior à do líquido extracelular normal.

Hiperpolarizado. Alteração do potencial de membrana em que o interior da célula torna-se mais negativo do que seu estado de repouso.

Hipertrofia. Crescimento de um tecido ou órgão decorrente de um aumento do tamanho das células e não do aumento do número de células.

Hipocalcemia. Diminuição da concentração de cálcio do sangue.

Hipocampo. Parte do sistema límbico associada ao aprendizado e às emoções.

Hipocretina. *Ver* orexina.

Hipoglicemia. Baixa concentração de glicose (açúcar) no sangue.

Hiponatremia. Concentração de sódio plasmático diminuída. Associada ao exercício.

Hipo-osmótico. Com concentração total de soluto menor que a do líquido extracelular normal.

Hipotálamo. Região cerebral abaixo do tálamo; responsável pela integração de muitas funções básicas neurais, endócrinas e comportamentais, especialmente aquelas relacionadas à regulação do ambiente interno.

Histamina. Mensageiro químico inflamatório secretado principalmente pelos mastócitos; neurotransmissor monoamina.

Histona. Classe de proteínas que participa do acondicionamento do DNA dentro do núcleo; fitas de DNA formam espirais ao redor das histonas.

Homeostasia. Condição relativamente estável do ambiente interno resultante das ações do sistema regulatório.

Homeotérmico. Animal que mantém uma faixa relativamente pequena da temperatura corporal a despeito das mudanças de temperatura do ambiente.

Hormônio. Mensageiro químico sintetizado por células endócrinas específicas em resposta a determinados estímulos e secretado no sangue, o qual o leva às células-alvo.

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Hormônio polipeptídeo secretado pela glândula adeno-hipófise; estimula o córtex suprarrenal a secretar cortisol; também chamado de *corticotropina*.

Hormônio amina. Hormônios derivados do aminoácido tirosina; estão incluídos os hormônios da tireoide, epinefrina, norepinefrina e dopamina.

Hormônio antidiurético (ADH). *Ver* vasopressina.

Hormônio do crescimento (GH). Hormônio peptídeo secretado pela adeno-hipófise; estimula o fator de crescimento insulinossímile 1, por meio do qual intensifica o crescimento corporal por estimulação da síntese de proteína.

Hormônio esteroide. Membro de uma família de hormônios, como a progesterona, cuja estrutura deriva do colesterol.

Hormônio foliculoestimulante (FSH). Hormônio glicoproteico secretado pela adeno-hipófise em homens e mulheres que atua nas gônadas; uma gonadotropina.

Hormônio gonadotrópico. *Ver* gonadotropina.

Hormônio hipofisiotrófico. Hormônio secretado pelo hipotálamo que controla a secreção de um hormônio da adeno-hipófise.

Hormônio liberador da tireotropina (TRH). Hormônio hipofisiotrófico que estimula a secreção de tireotropina e prolactina pela adeno-hipófise.

Hormônio liberador de corticotropina (CRH). Hormônio peptídeo hipofisiotrófico que estimula a secreção de ACTH (corticotropina) pela adeno-hipófise.

Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). Hormônio hipofisiotrófico que estimula a secreção de LH e FSH pela adeno-hipófise em homens e mulheres.

Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH). Hormônio peptídeo hipotalâmico que estimula a secreção do hormônio do crescimento pela adeno-hipófise.

Hormônio luteinizante (LH). Hormônio gonadotrófico glicoproteico secretado pela adeno-hipófise; sua rápida elevação em mulheres na metade do ciclo menstrual inicia a ovulação; estimula as células de Leydig nos homens.

Hormônio peptídico. Membro de uma família de hormônios, como a insulina, composto por aproximadamente 2 a 50 aminoácidos; em geral, solúvel em ácido, diferente dos hormônios proteicos maiores, que são insolúveis.

Hormônio tireoestimulante (TSH). Hormônio glicoproteico secretado pela adeno-hipófise; induz à secreção de hormônio da tireoide; também chamado de *tireotropina*.

Hormônio tireóideo. Termo coletivo para os hormônios amina liberados pela glândula tireoide – isto é, tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3).

Hormônio trópico. Hormônio que estimula a secreção de outro hormônio; também conhecido como hormônio trófico.

Hormônio sexual. Estrogênio, progesterona, testosterona e hormônios relacionados.

Humor. Emoção interna a longo prazo que afeta o modo como os indivíduos percebem o ambiente.

Humor aquoso. Líquido que enche a câmara anterior do olho.

Humor (corpo) vítreo. Líquido gelatinoso que preenche a câmara posterior do olho.

I

Idade óssea. Determinação radiográfica do grau do desenvolvimento ósseo; muitas vezes usada na avaliação de estaturas incomuns em crianças.

IgA. Classe de anticorpos secretada pelo revestimento dos sistemas digestório, respiratório, genital e urinário com atuação local.

IgD. Classe de anticorpos cuja função é desconhecida.

IgE. Classe de anticorpos que medeia a hipersensibilidade imediata e resistência a parasitas.

IgG. Gamaglobulina; classe mais abundante de anticorpos.

IgM. Classe de anticorpos que, juntamente com a IgG, fornece importante imunidade humoral específica contra bactérias e vírus.

Íleo. Segmento mais longo e final do intestino delgado; local de reabsorção de sal biliar.

Ilhotas de Langerhans. Grupos de células endócrinas pancreáticas; células distintas da ilhota secretam insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático.

Implantação. Evento durante o qual o óvulo fertilizado torna-se implantado à parede uterina.

Imunidade ativa. Resistência à reinfecção adquirida pelo contato com microrganismos, suas toxinas ou outros materiais antigênicos; *comparar* com imunidade passiva.

Imunidade passiva. Resistência à infecção resultante da transferência direta de anticorpos ou linfócitos T sensibilizados de uma pessoa (ou animal) a outra; *comparar* com imunidade ativa.

Imunoglobulinas (Ig). Proteínas que são anticorpos e receptores similares a anticorpos nos linfócitos B (as cinco classes são IgG, IgA, IgD, IgM e IgE).

Imunologia. Estudo das defesas pelas quais o corpo destrói ou neutraliza células estranhas, microrganismos e toxinas.

Inativação clonal. Processo que ocorre na periferia (*i. e.*, não no timo) que faz com que linfócitos T potencialmente autorreagentes se tornem não responsivos.

Incisura dicrótica. Deflexão da onda da pressão arterial associada ao fechamento da valva semilunar.

Incretinas. Hormônios intestinais, como GLP-1 e GIP, que amplificam a resposta da insulina à glicose.

Índice de massa corporal (IMC). Método de avaliação do grau de obesidade; calculado como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros.

Inervação dupla. Inervação de um órgão ou glândula por fibras nervosas tanto simpáticas quanto parassimpáticas.

Inervação recíproca. Inibição de neurônios motores que ativam músculos cuja contração se oporia a um movimento pretendido.

Inflamação. Resposta local a lesão ou infecção caracterizada por inchaço, dor, calor e rubor.

Informação sensorial. Informação originada em receptores sensoriais estimulados.

Infrarregulação. Diminuição do número de receptores celulares-alvo para um determinado mensageiro em resposta a uma elevada concentração crônica desse mensageiro; *comparar* com suprarregulação.

Infundíbulo. Pedículo de tecido que conecta a eminência mediana na base do hipotálamo à glândula hipófise.

Inibição de produto final. Inibição de uma via metabólica pela ação do produto final sobre o local alostérico em uma enzima (normalmente a enzima limitante da taxa da reação) na via.

Inibição lateral. Método de refinamento de informações sensoriais nos neurônios aferentes e vias ascendentes pelo qual as fibras inibem umas às outras, com as mais ativas causando a maior inibição de fibras adjacentes.

Inibição pré-sináptica. Aferência inibitória aos neurônios por sinapses na terminação axônica.

Inibidor da via do fator tecidual (IVFT). Uma proteína plasmática secretada pelas células endoteliais; um dos diversos mecanismos de proteção contra a coagulação sanguínea excessiva.

Inibina. Hormônio proteico secretado pelas células de Sertoli do túbulo seminífero e células granulosas do ovário; inibe a secreção de FSH.

Inositol trifosfato (IP_3). Segundo mensageiro que promove a liberação de cálcio a partir do retículo endoplasmático para o citosol.

Inspiração. Movimento de ar da atmosfera para os pulmões.

Insulina. Hormônio peptídeo secretado pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas; exerce efeitos metabólicos e de promoção do crescimento; estimula a captação de glicose e aminoácidos pela maioria das células e estimula a síntese de proteína, gordura e glicogênio.

Integrina. Proteína transmembrana; liga-se a proteínas específicas na matriz extracelular e nas células adjacentes para ajudar a organizar a formação de células em tecidos.

Interferona do tipo I. Família de proteínas que inibem de maneira não específica a replicação viral dentro das células hospedeiras.

Interferona do tipo II (interferona gama). Estimula a capacidade matadora dos macrófagos e células NK.

Interleucina 1 (IL-1). Citocina secretada por macrófagos e outras células que ativa os linfócitos T auxiliares; exerce muitos efeitos inflamatórios; medeia muitas das respostas sistêmicas e de fase aguda, inclusive febre.

Interleucina 2 (IL-2). Citocina secretada por linfócitos T auxiliares ativados que causa a proliferação de linfócitos T auxiliares ativados por antígeno, de linfócitos T citotóxicos e de células NK; também causa a ativação dos macrófagos.

Interleucina 6 (IL-6). Citocina secretada por macrófagos e outras células que exerce múltiplos efeitos sobre as células do sistema imunológico, inflamação e resposta de fase aguda.

Internalização. Infrarregulação dos receptores de membrana plasmática por endocitose mediada por receptores.

Interneurônios. Neurônios cujos corpos celulares e axônios repousam inteiramente no SNC.

Interrupção meiótica. Estado dos ovócitos primários desde o desenvolvimento fetal até a puberdade, após a qual a meiose é completada.

Interstício. Espaço intersticial; espaço cheio de líquido entre as células teciduais.

Intestino delgado. Parte mais longa do tubo gastrintestinal; entre o estômago e o intestino grosso.

Intestino grosso. Parte do tubo gastrintestinal entre o intestino delgado e o reto; absorve sais e água.

Íntron. Regiões de nucleotídios não codificadores em um gene.

Inulina. Polissacarídeo filtrado, porém não reabsorvido, secretado ou metabolizado nos túbulos renais; pode ser usado para medir a taxa de filtração glomerular.

Iodo. Agente químico encontrado em certos alimentos e como aditivo no sal de mesa; concentrado pela glândula tireoide, onde é incorporado na estrutura do hormônio da tireoide.

Íon. Átomo ou molécula pequena que contém número desigual de elétrons e prótons e, como consequência, tem carga elétrica positiva ou negativa.

Ipsolateral. No mesmo lado do corpo.

Íris. Estrutura anelar que circunda e determina o diâmetro da pupila do olho.

Isosmótico. Que apresenta a mesma concentração total de soluto que o líquido extracelular.

Isotônico. Que contém a mesma quantidade de partículas de soluto efetivamente não penetrantes que o líquido extracelular normal.

Isótopo. Átomo que consiste em um ou mais nêutrons adicionais do que prótons em seu núcleo.

J

Janela oval. Abertura coberta por membrana entre a cavidade da orelha média e a rampa vestibular da orelha interna.

Janela redonda. Abertura coberta por membrana na cóclea que responde ao movimento de líquido na rampa timpânica.

Jejuno. Segmento médio do intestino delgado.

Junção comunicante. Canais de proteína que conectam o citosol de células adjacentes; permite que íons e pequenas moléculas fluam entre os citosóis das células conectadas.

Junção neuromuscular. Junção similar à sinapse entre uma terminação axônica de um nervo eferente e uma fibra muscular esquelética.

Justamedular (néfron). Unidade funcional do rim com glomérulos no córtex profundo e uma longa alça de Henle, a qual mergulha na medula.

K

Kisspeptina. Peptídeo produzido em neurônios no hipotálamo envolvidos no controle da secreção de GnRH.

L

Labirinto. Estrutura óssea complicada que abriga a cóclea e o aparelho vestibular.

Lactação. Produção e secreção de leite pelas glândulas mamárias.

Lactase. Enzima do intestino delgado que degrada a lactose (açúcar do leite) em glicose e galactose.

Lactato. Forma ionizada do ácido láctico, uma molécula de três carbonos formada pela via glicolítica; a produção é maior na ausência de oxigênio.

Lácteo. Vaso linfático de fundo cego no centro de cada vilosidade intestinal.

Lactogênese. A síntese de leite pelas glândulas mamárias.

Lactogênio placentário humano. Hormônio produzido pela placenta que exerce efeitos similares aos do hormônio do crescimento e prolactina.

Lâmina própria. Camada de tecido conjuntivo sob o epitélio.

Laringe. Parte das vias respiratórias entre a faringe e a traqueia; contém as pregas (cordas) vocais.

L-dopa. L-di-hidroxifenilalanina; precursor da formação de dopamina; também chamado de *levodopa*.

Lei da ação das massas. Máxima de que o aumento na concentração de reagente causa uma reação química para proceder na direção da formação de produto; o contrário ocorre com a diminuição da concentração do reagente.

Lei de Boyle. A pressão de um volume fixo de gás em um recipiente é inversamente proporcional ao volume do recipiente.

Lei de Dalton. A pressão exercida por cada gás em uma mistura de gases é independente da pressão exercida pelos outros gases.

Lei de Henry. O volume de gás dissolvido em um líquido é proporcional à pressão parcial do gás com o qual o líquido está em equilíbrio.

Lei de Laplace. A pressão dentro de uma bola é inversamente proporcional ao seu raio e diretamente proporcional à tensão superficial (p. ex., um alvéolo).

Lei de Ohm. A corrente (I) é diretamente proporcional à voltagem (V) e inversamente proporcional à resistência (R), tal que $I = V/R$.

Leptina. Hormônio derivado de gordura que atua no cérebro para diminuir o apetite e aumentar o metabolismo.

Leucotrieno. Tipo de eicosanoide gerado pela via da lipo-oxigenase e que funciona como mediador inflamatório.

Libido. Apetite sexual.

Ligação covalente. Ligação química entre dois átomos na qual cada átomo compartilha um dos seus elétrons com o outro.

Ligação covalente não polar. Ligação entre dois átomos de eletronegatividades similares.

Ligação covalente polar. Ligação química covalente na qual dois elétrons são compartilhados de modo desigual por dois átomos com eletronegatividades diferentes; o átomo para o qual os elétrons são arrastados se torna ligeiramente negativo, enquanto o outro átomo se torna ligeiramente positivo; também chamada de *ligação polar*.

Ligação de hidrogênio. Ligação química fraca entre duas moléculas, ou partes da mesma molécula, em que a região negativa de uma substância polarizada é eletrostaticamente atraída para uma região positivamente carregada do átomo de hidrogênio polarizado da outra.

Ligação iônica. Forte atração elétrica entre dois íons opostamente carregados.

Ligação peptídica. Ligação química polar covalente que une os grupos carboxila e amino de dois aminoácidos; forma o arcabouço da proteína.

Ligações dissulfeto. Ligações R—S—S—R em uma proteína.

Ligante. Qualquer molécula ou íon que se liga à superfície proteica por ligações não covalentes.

Linfa. Líquido nos vasos linfáticos.

Linfócito. Tipo de leucócitos responsáveis pelas defesas imunes adaptativas; linfócito B, linfócito T e célula NK.

Linfócito B. Linfócito que, sob ativação, prolifera e se diferencia em plasmócitos secretores de anticorpos; também chamado de *célula B*.

Linfócito T (célula T). Linfócito derivado de um precursor que se diferenciou no timo.

Linfócito T auxiliar. Célula que, via citocinas secretadas, aumenta a ativação dos linfócitos B e linfócitos T citotóxicos.

Linfócito T citotóxico. Linfócito que, sob ativação por antígeno específico, ataca diretamente a célula que carreia esse mesmo tipo de antígeno e a destrói; principal destruidor de células cancerosas e infectadas por vírus.

Linfócito T regulador. Célula imune (T) cuja ação acredita-se ser suprimir a função imune, podendo minimizar a probabilidade de autoimunidade.

Linfonodo. Pequeno órgão que contém linfócitos localizados ao longo dos vasos linfáticos; local de divisão celular de linfócitos e início de respostas imunes adaptativas.

Linha M. Faixa transversal observada no centro da banda A no músculo cardíaco e esquelético; local de enzimas que geram energia e proteínas que conectam filamentos espessos adjacentes.

Linha Z. Estrutura que atravessa a miofibrila ao final de cada sarcômero do músculo estriado; ancora uma extremidade dos filamentos delgados e titina.

Linhas rotuladas. Princípio que descreve a ideia de que uma via anatômica única de neurônios conecta um determinado receptor sensorial diretamente aos neurônios do SNC responsáveis pelo processamento daquela modalidade e localização no corpo.

Lipase pancreática. Enzima hidrolítica secretada pelo pâncreas no intestino delgado, onde digere triglicerídeos.

Lipase sensível a hormônio (LSH). Uma enzima presente no tecido adiposo com ação de degradar triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos, que, por sua vez, entram na circulação; é inibida pela insulina e estimulada por catecolaminas.

Lipídio. Moléculas compostas principalmente de carbono e hidrogênio, caracterizadas por insolubilidade em água.

Lipólise. Degradação de triglicerídeos.

Lipo-oxigenase. Enzima que atua no ácido araquidônico e promove a formação de leucotrienos.

Lipoproteína. Agregado de lipídios parcialmente cobertos por proteína; envolvida no transporte de lipídio no sangue.

Lipoproteína de alta densidade (HDL). Agregado lipoproteico que apresenta baixa proporção de lipídio; promove a remoção de colesterol das células.

Lipoproteína de baixa densidade (LDL). Agregado de proteína e lipídio com função de principal carreador de colesterol plasmático para as células.

Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Agregado lipoproteico com elevada proporção de gordura.

Lipoproteína lipase. Enzima endotelial capilar que hidrolisa triglicerídeo na lipoproteína em monoglicerídeo e ácidos graxos.

Líquido amniótico. Líquido da cavidade amniótica cuja composição é semelhante à do líquido extracelular.

Líquido erebroespinal. Líquido que enche os ventrículos cerebrais e o espaço subaracnóideo que circunda o cérebro e a medula espinal; também denominado líquido cefalorraquidiano ou liquor.

Líquido extracelular. Líquido fora da célula; líquido intersticial e plasma.

Líquido intersticial. Líquido extracelular que circunda as células teciduais; plasma excluído.

Líquido intracelular. Líquido nas células; citosol somado ao líquido nas organelas celulares, incluindo o núcleo.

Líquido intrapleural. Fina película de líquido na cavidade torácica entre a pleura que reveste a parede interna da caixa torácica e a pleura que recobre os pulmões.

Lisossomo. Organela celular envolta por membrana que contém enzimas digestivas em uma solução altamente ácida, capaz de degradar bactérias, moléculas grandes que entraram na célula e componentes danificados da célula.

Lobo frontal. Região do córtex cerebral anterior onde as áreas motoras, o centro da fala de Broca e parte do córtex de associação estão localizados.

Lobo occipital. Região posterior do córtex cerebral onde o córtex visual primário está localizado.

Lobo parietal. Região do córtex cerebral que contêm o córtex sensorial e parte do córtex de associação.

Lobo temporal. Região do córtex cerebral onde o córtex auditivo primário e o centro da fala de Wernicke estão localizados.

Local ativo. Região da enzima à qual o substrato se liga.

Local de ligação. Região da proteína à qual um ligante específico se liga.

Local de ligação com antígeno. Uma das duas projeções variáveis em uma imunoglobulina capaz de se ligar a um antígeno específico.

Local funcional. Local de ligação na proteína alostérica que, quando ativado, realiza função fisiológica de proteína; também chamado de *local ativo*.

Local regulatório. Local na proteína que interage com molécula moduladora; altera as propriedades funcionais do local.

M

Macrófago. Célula que fagocita material estranho, processa-o, apresenta antígeno aos linfócitos e secreta citocinas (monocinas) envolvidas na inflamação, ativação de linfócitos e resposta de fase aguda sistêmica frente a infecção ou lesão.

Macrófago ativado. Macrófago cuja capacidade de destruição foi exacerbada por citocinas, sobretudo IL-2 e interferona gama.

Macromolécula. Molécula orgânica grande composta por até milhares de átomos, como proteínas e polissacarídeos.

Mácula densa. Células sensoriais especializadas do túbulo renal ao final da alça de Henle; componente do aparelho justaglomerular.

Mácula lútea. Uma região no centro da retina, relativamente livre de vasos sanguíneos, especializada para a visão altamente nítida.

Mapa somatotópico. Representação das diferentes regiões do corpo formadas por neurônios do córtex cerebral.

Marca-passo. Neurônios que estabelecem o ritmo de relógios biológicos independente de estímulos externos; qualquer neurônio ou célula muscular que apresente autorritmicidade inerente e determine o padrão de atividade de outras células.

Marginação. Fase inicial da ação dos leucócitos nos tecidos inflamados, na qual os leucócitos aderem às células endoteliais.

Martelo. Um dos três ossos da orelha interna que transmitem os movimentos da membrana timpânica para a orelha interna.

Massa atômica. Valor que indica a massa de um átomo em relação à massa de outros tipos de átomos, baseado no valor de 12 do átomo de carbono. Também chamada de *peso atômico.*

Massa atômica em grama (átomo-grama). Quantidade do elemento em gramas igual ao valor numérico do seu peso atômico.

Massa celular interna. Parte do blastocisto que se torna o embrião.

Mastócitos. Células teciduais que liberam histamina e outros agentes químicos envolvidos na inflamação.

Matriz (mitocondrial). O compartimento mais interno das mitocôndrias.

Matriz extracelular. Um complexo que consiste em uma mistura de proteínas (e, em alguns casos, minerais) intercalada com líquido extracelular.

Meato acústico externo. Canal externo da orelha entre o *pinna* e a membrana timpânica.

Mecanismo de Frank-Starling. Relação entre volume sistólico e volume diastólico final em que o volume sistólico aumenta conforme o volume diastólico final se eleva; também chamado de *lei de Starling do coração*.

Mecanismo do filamento deslizante. Processo de contração muscular no qual o encurtamento ocorre pelo deslizamento dos filamentos espessos e delgados uns sobre os outros.

Mecanorreceptor. Neurônio sensorial especializado em responder a estímulos mecânicos, como os receptores táteis na pele e os receptores de estiramento no músculo.

Medula óssea. Substância celular altamente vascularizada na cavidade central de alguns ossos; local de síntese de eritrócitos, leucócitos e plaquetas.

Medula renal. Parte mais interna do rim.

Medula suprarrenal (ou adrenal). Parte mais interna de cada glândula suprarrenal; secreta hormônios amina, principalmente epinefrina; *comparar* com córtex suprarrenal.

Megacariócito. Grande célula da medula óssea que origina plaquetas.

Meiose. Processo de divisão celular que leva à formação de gametas (espermatozoide ou óvulo); as células-filhas recebem apenas metade dos cromossomos existentes na célula original.

Melanopsina. Pigmento similar à opsina encontrado em uma subclasse de células ganglionares da retina que transmite informações sobre a duração do dia para o hipotálamo.

Melatonina. Amina derivada do triptofano produzida na glândula pineal que desempenha função no ritmo circadiano.

Membrana apical. Superfície de uma célula epitelial que defronta um lúmen, como o dos intestinos; também conhecida como *membrana luminal*.

Membrana basal. Fina camada de material proteináceo extracelular sobre a qual se apoiam células epiteliais e endoteliais.

Membrana basilar. Membrana que separa o ducto coclear e a escala do tímpano na orelha interna; suporta os órgãos de Corti.

Membrana basolateral. Laterais das células epiteliais que não a superfície luminal; também chamado de *lado sanguíneo* ou *seroso* da célula.

Membrana excitável. Membrana capaz de produzir potenciais de ação.

Membrana plasmática. Membrana que forma a superfície externa da célula e separa os conteúdos celulares do líquido extracelular.

Membrana semipermeável. Membrana permeável a algumas substâncias (em geral, água), mas não a outras (alguns solutos).

Membrana tectória. Estrutura no órgão de Corti em contato com os cílios da célula receptora.

Membrana timpânica. Membrana tensa ao final do meato acústico; também chamada de "*tímpano*".

Memória de curto prazo. Armazenamento de informações neurais por segundos a minutos; pode ser convertida em memória de longo prazo.

Memória de longo prazo. Armazenamento de informações neurais por longos períodos.

Memória de procedimento. A memória de como fazer as coisas.

Memória declarativa. Memória de fatos e eventos.

Menarca. Início, na puberdade, dos ciclos menstruais das mulheres.

Meninges. Membranas de proteção que revestem o cérebro e a medula espinal.

Menopausa. Término dos ciclos menstruais na meia-idade.

Menstruação. Fluxo de líquido menstrual proveniente do útero; também chamado de *período menstrual*.

Mesencéfalo. Seção mais rostral do tronco encefálico.

Metabolismo. Reações químicas que ocorrem em um organismo vivo.

Metarteríola. Vaso sanguíneo que conecta diretamente arteríolas e vênulas.

Micção. Ato de urinar.

Micela. Grupo solúvel de moléculas anfipáticas nas quais as regiões polares das moléculas alinham-se na superfície e as regiões não polares orientam-se para o centro; formada a partir dos ácidos graxos, monoglicerídeos e sais biliares durante a digestão de gordura no intestino delgado.

Microcirculação. Circulação sanguínea nas arteríolas, capilares e vênulas.

Micróglia. Um tipo de célula da glia que atua como macrófago.

Microrganismos. Incluem bactérias que causam doenças.

Microtúbulo. Filamento citoplasmático tubular composto pela proteína tubulina; fornece sustentação interna para as células e permite alteração na forma celular e movimento de organelas na célula.

Microvilosidades. Pequenas projeções digitiformes da superfície celular epitelial; as microvilosidades ampliam bastante a área superficial da célula; características do revestimento epitelial do intestino delgado e néfron renal.

Mielina. Material isolante que reveste os axônios de muitos neurônios; consiste em camadas de membrana plasmática de células formadoras de mielina que envolvem o axônio.

Minerais. Elementos essenciais como Na, Cl, K, S, Mg, Ca e P que coletivamente compõem a maioria dos solutos nos líquidos corporais.

Mineralização. O processo de calcificação do colágeno ósseo para formar osso lamelar.

Mineralocorticoide. Hormônio esteroide produzido pelo córtex suprarrenal; exerce grande efeito sobre o equilíbrio do sódio e potássio; o principal mineralocorticoide é a aldosterona.

Mioblasto. Célula embrionária que origina fibras musculares.

Miocárdio. Músculo cardíaco que forma as paredes do coração.

Miofibrila. Feixe de filamentos contráteis espessos e delgados no citoplasma do músculo estriado; a miofibrila exibe um padrão repetitivo de sarcômeros ao longo do eixo longitudinal do músculo.

Mioglobina. Proteína da fibra muscular que se liga ao oxigênio.

Miométrio. Músculo liso do útero.

Miosina. Proteína contrátil que forma filamentos espessos nas fibras musculares.

Miosina ATPase. Local enzimático na cabeça globular da miosina que catalisa a degradação de ATP em ADP e Pi, liberando a energia química usada para produzir a força da contração muscular.

Miostatina. Uma proteína secretada pelas células musculares esqueléticas que atua como um regulador negativo de crescimento muscular.

Mitocôndria. Organela citoplasmática oval ou em forma de bastonetes que produz a maior parte do ATP das células; local do ciclo de Krebs e enzimas oxidativas e de fosforilação.

Mitose. Processo na divisão celular em que o DNA é duplicado e cópias de cada cromossomo são passadas para as células-filhas, conforme o núcleo vai se dividindo.

Modalidade. Tipo de estímulo sensorial.

Modelo do mosaico fluido. Modelo de estrutura da membrana celular que consiste em proteínas imersas em lipídio bimolecular que apresenta propriedades físicas de um líquido, permitindo que as proteínas de membrana se movimentem lateralmente em seu interior.

Modulação alostérica. No caso de proteína que apresente locais de ligação para dois ligantes diferentes, a ligação de um dos ligantes altera as características de ligação da proteína para o outro ligante.

Modulação covalente. Alteração da forma de uma proteína e, portanto, de sua função, por conta da ligação covalente com vários grupos químicos.

Mol. A quantidade de um composto em gramas igual ao seu peso molecular.

Molécula. Substância química formada pela ligação de átomos.

Molécula anfipática. Molécula que contém grupos ionizados ou polares em uma extremidade e grupos não polares na outra.

Molécula moduladora. Ligante que, por ação em um local regulador alostérico, altera propriedades de outros locais de ligação em uma proteína e, desse modo, regula sua atividade funcional.

Molécula não polar. Qualquer molécula com características que favoreçam a solubilidade em óleo e diminuam a solubilidade em água.

Molécula polar. Pertinente a moléculas ou regiões de moléculas que tenham ligações covalentes polares ou grupos ionizados; partes das moléculas para as quais os elétrons são arrastados se tornam ligeiramente negativas e regiões de onde os elétrons são arrastados se tornam ligeiramente positivas; as moléculas são hidrossolúveis.

Monoamina oxidase (MAO). Enzima que degrada catecolaminas na terminação axônica e na sinapse.

Monócito. Tipo de leucócitos; deixa a corrente sanguínea e é transformado em macrófago.

Monoiodotirosina (MIT). Uma molécula de tirosina monoiodada, intermediária na síntese de hormônios da tireoide.

Monossacarídeo. Carboidrato que consiste em uma molécula de açúcar, que geralmente contém cinco ou seis átomos de carbono.

Monóxido de carbono (CO). Gás que se liga à hemoglobina; diminui a capacidade de transporte de oxigênio do sangue e desvia a curva de dissociação de oxigênio e hemoglobina para a esquerda; também atua como mensageiro intracelular em neurônios.

Motilidade. Movimento do tubo GI mediado por contrações musculares.

Motilina. Hormônio intestinal que acredita-se iniciar o complexo mioelétrico migratório no tubo GI.

Motor. Relativo a músculos e movimentos.

Movimento de massa. Contração de grandes segmentos do cólon; propulsiona o material fecal em direção ao reto.

Movimento voluntário. Movimentos conscientemente executados, mediados pelo sistema nervoso somático e por contração muscular esquelética.

Mucosa. Três camadas de parede do tubo gastrintestinal mais próximas do lúmen – isto é, *epitélio*, *lâmina própria* e *mucosa muscular*.

Muscular da mucosa. Camada de tecido muscular abaixo da lâmina própria do intestino.

Muscular externa. Duas camadas de músculo no sistema digestório compostas por camadas longitudinal e circular.

Músculo. Quantidade de fibras musculares unidas por tecido conjuntivo.

Músculo cardíaco. Músculo do coração.

Músculo ciliar. Envolvido no movimento e na forma dos cristalinos durante a acomodação.

Músculo detrusor. O músculo liso que forma a parede da bexiga urinária.

Músculo esquelético. Músculo estriado fixado a osso ou pele, responsável pelos movimentos esqueléticos e expressão facial; controlado pelo sistema nervoso somático.

Músculo estriado. Músculo que apresenta um padrão de bandas transversais decorrente da estrutura repetida do sarcômero.

Músculo intercostal. Músculo esquelético que fica entre as costelas e cujas contrações produzem movimento do gradil costal durante a respiração.

Músculo liso. Músculo não estriado que circunda tubos e órgãos ocos.

Músculo liso de única unidade. Músculo liso que responde à estimulação como unidades únicas porque as junções comunicantes unem fibras musculares, possibilitando que a atividade elétrica passe de célula a célula.

Músculo liso multiunitário. Músculo liso que exibe pouca, quando alguma, propagação de atividade elétrica de fibra à fibra e cuja atividade contrátil está intimamente acoplada a seu estímulo neural.

Músculo papilar. Projeções musculares do interior das câmaras ventriculares que se conectam às valvas atrioventriculares e evitam o fluxo reverso de sangue durante a contração ventricular.

Músculo sinergista. Músculo que exerce força para ajudar o movimento pretendido.

Músculo tensor do tímpano. Músculo esquelético que se fixa à membrana timpânica e protege o aparelho auditivo de sons altos por amortecimento do movimento do tímpano.

Mutação. Qualquer alteração na sequência de bases do DNA que muda as informações genéticas.

Mutagênico. Fatores no ambiente que aumentam a taxa de mutação.

N

NAD[1]. Nicotinamida adenina dinucleotídio; formada a partir da niacina da vitamina B e envolvida na transferência de hidrogênios durante o metabolismo.

Natriurese. Aumento significativo da excreção de sódio na urina, o que promove secundariamente a perda de água.

Natriurese pressórica. Aumento da excreção de sódio induzido por uma ação local nos túbulos renais decorrente de uma elevação da pressão arterial dentro do rim.

Néfron. Unidade funcional do rim; apresenta componentes vasculares e tubulares.

Nervo. Grupo de muitos axônios de numerosos neurônios encerrados em tecido conjuntivo, os quais percorrem juntos o sistema nervoso periférico.

Nervo espinal. Um dos 86 nervos periféricos (43 pares) que se unem à medula espinal.

Nervo óptico. Feixe de neurônios que conectam o olho ao quiasma óptico.

Nervo vago. Nervo craniano X (NC X); principal nervo parassimpático.

Nervo vestibulococlear. Oitavo nervo craniano (NC VIII); transmite informações sensoriais sobre som e movimento, da orelha interna para o cérebro.

Nervos cranianos. Vinte e quatro nervos periféricos (12 pares) que unem o tronco encefálico ou prosencéfalo a estruturas fora do SNC.

Nervos frênicos. Principais nervos motores que inervam o diafragma e fornecem os impulsos para a inspiração.

Neuro-hipófise. Parte da glândula hipófise da qual a ocitocina e a vasopressina são liberadas.

Neuromoduladores. Mensageiros químicos que atuam sobre os neurônios, normalmente por um sistema de segundo mensageiro, para alterar a resposta a um neurotransmissor.

Neurônio. Célula no sistema nervoso especializada para iniciar, integrar e conduzir sinais elétricos.

Neurônio aferente. Neurônio que transporta informações dos receptores sensoriais nas suas terminações periféricas para o SNC; o corpo celular se encontra fora do SNC.

Neurônio eferente. Neurônio que leva informações para fora do SNC.

Neurônio motor. Neurônio eferente somático, que inerva o músculo esquelético.

Neurônio motor alfa. Neurônio motor que inerva fibras musculares esqueléticas extrafusais.

Neurônio motor gama. Pequeno neurônio motor que controla as fibras musculares intrafusais nos fusos musculares.

Neurônio motor inferior. Neurônio que faz sinapse direta nas células musculares e estimula sua contração.

Neurônio motor superior. Neurônio do córtex motor e das vias descendentes envolvidos no controle motor; tecnicamente, não é "neurônio motor", pois faz sinapse com neurônios, e não com células musculares.

Neurônio polimodal. Neurônio sensorial que responde a mais de um tipo de estímulo.

Neurônio pós-ganglionar. Neurônio ou fibra nervosa do sistema nervoso autônomo cujos corpos celulares repousam em um gânglio; conduz impulsos do gânglio para a periferia; *comparar* com neurônio pré-ganglionar.

Neurônio pós-sináptico. Neurônio que conduz informações distalmente a partir da sinapse.

Neurônio pré-ganglionar. Neurônio ou fibra nervosa do sistema nervoso autônomo, cujos corpos celulares repousam no SNC e as terminações axônicas em um gânglio; conduz potenciais de ação do SNC ao gânglio; *comparar* com neurônio pós-ganglionar.

Neurônio pré-sináptico. Neurônio que conduz potenciais de ação na direção da sinapse.

Neuropeptídeo. Família de mais de 50 neurotransmissores, compostos de 2 ou mais aminoácidos; muitas vezes também funcionam como mensageiros químicos em tecidos não neurais.

Neuropeptídeo Y. Peptídeo encontrado no cérebro cujas ações incluem controle da reprodução, apetite e metabolismo.

Neurotransmissor. Mensageiro químico usado por neurônios para comunicar-se entre si ou com efetores.

Neutrófilo. Leucócito granulocítico polimorfonuclear cujos grânulos não demonstram preferência nem por eosina nem por corantes básicos; atua como fagócito e libera substâncias químicas envolvidas na inflamação.

Nêutron. Componente sem carga elétrica do núcleo de um átomo.

Nó atrioventricular (AV). Região na base do átrio direito perto do septo interventricular, contendo células musculares cardíacas especializadas pelas quais a atividade elétrica precisa passar para ir dos átrios para os ventrículos.

Nó de Ranvier. Espaço entre células formadoras de mielina adjacentes ao longo do axônio mielinizado, onde a membrana plasmática do axônio é exposta ao líquido extracelular; também chamado de *nó neurofibrilar*.

Nó sinoatrial (SA). Região no átrio direito do coração que contém células musculares cardíacas especializadas, as quais despolarizam espontaneamente e mais rápido do que outras células no sistema de condução; determina a frequência cardíaca.

Nociceptor. Receptor sensorial cuja estimulação causa dor.

Nódulo linfático. Agregados locais de linfócitos espalhados pelo intestino delgado, mais notavelmente no íleo.

Norepinefrina. Neurotransmissor amina biogênico (catecolamina) liberado na maioria das terminações pós-ganglionares simpáticas, da medula suprarrenal e em muitas regiões do SNC.

Núcleo (celular). Grande organela envolta por membrana que contém o DNA da célula; (neural) grupo de corpos de células neuronais no SNC.

Núcleo atômico. Região densa, consistindo em prótons e nêutrons, no centro do átomo.

Núcleo supraquiasmático. Grupo de células no hipotálamo envolvido na produção do ritmo circadiano.

Nucléolo. Região nuclear densamente corada contendo partes de DNA que codificam proteínas ribossômicas.

Núcleos da base. Núcleos profundos nos hemisférios cerebrais que codificam e retransmitem informações associadas ao controle dos movimentos do corpo; especificamente, núcleo caudal, globo pálido e putame.

Núcleos subcorticais. Grupos de células no cérebro abaixo do córtex cerebral.

Nucleossomos. Complexos nucleares de várias histonas e suas espirais de DNA associadas.

Nucleotídio. Subunidade molecular de ácido nucleico; base pirimidina ou purina, açúcar e fosfato.

Número atômico. Número de prótons no núcleo de um átomo.

Nutrientes essenciais. Substâncias necessárias para o funcionamento normal ou ideal do corpo, porém não fabricadas pelo corpo ou sintetizadas em quantidades inadequadas para evitar doenças.

O

Ocitocina. Hormônio peptídeo sintetizado no hipotálamo e liberado da neuro-hipófise; estimula as glândulas mamárias a liberarem leite e o útero a contrair.

Odorante. Molécula recebida pelo sistema olfatório que induz uma sensação de cheiro.

Olfato. Sentido do cheiro.

Oligodendrócito. Tipo de células da glia; responsável pela formação de mielina no SNC.

Oligoelemento. Mineral presente no corpo em quantidades extremamente pequenas.

Onda lenta. Oscilação lenta e rítmica dos potenciais de membrana do músculo liso tanto no sentido quanto contra o limiar devido às flutuações regulares da permeabilidade iônica.

Onda P. Componente do eletrocardiograma que reflete a despolarização atrial.

Onda peristáltica. Onda progressiva de contração e relaxamento do músculo liso que ocorre ao longo da parede de um tubo, comprimindo o tubo e movimentando seus conteúdos.

Onda T. Componente do eletrocardiograma correspondente à repolarização ventricular.

Opioide endógeno. Exemplo de determinados peptídeos – endorfina, dinorfina e encefalina.

Opsina. Componente proteico do fotopigmento.

Opsonina. Qualquer substância que liga um microrganismo a um fagócito e promove a fagocitose.

Orelha interna. Cóclea; contém o órgão de Corti.

Orelha média. Espaço cheio de ar no osso temporal; contém três ossos da orelha que conduzem as ondas sonoras da membrana timpânica para a cóclea.

Orexina. Neurotransmissores peptídeos envolvidos na regulação da vigília, ingestão alimentar e gasto energético; também conhecida como *hipocretina*.

Organela celular. Compartimento ligado à membrana, partículas não membranosas ou filamentos que realizam funções especializadas na célula.

Órgão. Coleções de tecidos reunidas em unidades estruturais para desempenhar uma função comum.

Órgão de Corti. Estrutura na orelha interna capaz de converter a energia da onda sonora em potenciais de ação.

Órgãos acessórios da reprodução. Ductos pelos quais o espermatozoide ou o óvulo é transportado, ou glândulas que desembocam nesses ductos (na mulher, as mamas geralmente estão incluídas).

Órgãos linfoides. Medula óssea, linfonodo, baço, timo, tonsilas ou agregado de folículos linfoides; órgãos linfoides primários.

Órgãos linfoides primários. Órgãos que suprem os órgãos linfoides secundários com linfócitos maduros; medula óssea e timo.

Órgãos linfoides secundários. Linfonodo, baço, tonsilas e acúmulos de linfócitos nos sistemas digestório, respiratório, urinário ou genital; locais de estimulação de resposta linfocitária.

Órgãos tendinosos de Golgi. Terminações mecanorreceptoras sensíveis à tensão de fibra nervosa aferente; encontram-se em torno dos feixes de colágeno no tendão.

Orgasmo. Emoções internas e alterações fisiológicas sistêmicas que marcam o ápice do intercurso sexual, geralmente acompanhado, no homem, por ejaculação.

Osmol. Um mol de íons e moléculas do soluto.

Osmolaridade. Concentração total de soluto de uma solução; medida de concentração de água na qual quanto maior a osmolaridade da solução, menor a concentração de água.

Osmorreceptor. Receptor que responde a alterações na osmolaridade do líquido circunjacente.

Osmose. Difusão efetiva de água através de uma barreira seletiva, da região de maior concentração de água (concentração menor de soluto) para a região de menor concentração de água (maior concentração de soluto).

Osteoblasto. Tipo de células responsáveis por depositar matriz proteica óssea; chamados de osteócitos depois da matriz calcificada ter se fixado.

Osteócito. Célula transformada a partir dos osteoblastos quando circundados por matriz óssea mineralizada.

Osteoclasto. Célula que degrada osso previamente formado.

Osteoide. Matriz de colágeno no osso que se torna mineralizada.

Otólito. Cristal de carbonato de cálcio encrustados na mucosa que reveste as células ciliares auditivas.

Ovário. Gônada feminina.

Ovócito primário. Célula germinativa feminina; pode sofrer a primeira divisão meiótica para formar ovócito secundário e corpo polar.

Ovócito secundário. Célula-filha (23 cromossomos) que retém a maioria do citoplasma resultante da primeira divisão meiótica no ovário.

Ovogênese. Produção de gameta na mulher; também chamada oogênese.

Ovogônia. Célula germinativa primitiva que origina o ovócito primário; também chamada oogônia.

Ovulação. Liberação de óvulo, circundado por sua zona pelúcida e células granulosas, a partir do ovário.

Óvulo. Célula germinativa feminina em qualquer dos seus estágios de desenvolvimento; gameta das mulheres.

Óxido nítrico. Gás que funciona como mensageiro intercelular, incluindo neurotransmissores; é fator relaxante derivado do endotélio; destrói microrganismos intracelulares.

Oxi-hemoglobina (HbO_2). Hemoglobina combinada com oxigênio.

P

Padrões moleculares associados a patógeno (PAMPs). Características moleculares conservadas, comuns a muitos tipos de patógenos; são reconhecidos por células que medeiam a resposta imune inata.

Pâncreas. Glândula alongada localizada atrás do estômago com função tanto exócrina (secreta enzimas digestivas no sistema digestório) quanto endócrina (secreta insulina no sangue).

Papila. Conexão entre a ponta da medula e o cálice no rim.

Papilas linguais. Botões gustativos localizados na língua.

Paratormônio (PTH). Hormônio polipeptídico secretado pelas glândulas paratireoides; regula as concentrações de cálcio e fosfato do líquido extracelular.

Parto. Eventos que levam e incluem o nascimento de uma criança; *parturição*.

Patógenos. Vírus ou microrganismos que elicitam respostas imunes no corpo, e que podem causar doença.

Pelve renal. Cavidade na base de cada rim; recebe urina do sistema de ductos coletores e a esvazia no ureter.

Pendrina. Transportador de iodeto/cloreto independente de sódio.

Pentoses. Monossacarídeos de cinco carbonos.

Pepsina. Família de inúmeras enzimas digestoras de proteínas, formadas no estômago; degrada proteína em fragmentos peptídeos.

Pepsinogênio. Precursor inativo de pepsina; secretado pelas células principais da mucosa gástrica.

Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Hormônio intestinal; estimula a secreção de insulina em resposta a glicose e gordura no intestino delgado.

Peptídeo natriurético atrial. Hormônio peptídeo secretado pelas células atriais do coração em resposta à distensão atrial; aumenta a excreção renal de sódio.

Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Um hormônio incretina secretado pelas células do intestino delgado depois de uma refeição; aumenta a resposta da insulina à glicose.

Peptidérgico. Neurônio que libera peptídeos.

Percepção. Compreensão de objetos e eventos do mundo externo que adquirimos a partir do processamento neural de informações sensoriais.

Perda de líquido obrigatória. Volume mínimo de água necessário para excretar escórias metabólicas.

Perda insensível de água. Perda de água que a pessoa não percebe – isto é, perda por evaporação da pele (excluindo o suor) e revestimento das vias respiratórias.

Perforina. Proteína secretada por linfócitos T citotóxicos; podem formar canais na membrana plasmática da célula-alvo, que a destroem.

Pericárdio. Saco de tecido conjuntivo que circunda o coração.

Perilinfa. Líquido que enche o ducto coclear da orelha interna.

Perimenopausa. Período inicial que leva ao fim da menstruação.

Período latente. Período que dura diversos milissegundos entre o início do potencial de ação em uma fibra muscular e o começo da atividade mecânica.

Período refratário absoluto. Tempo durante o qual uma membrana excitável não consegue gerar potencial de ação em resposta a quaisquer estímulos.

Período refratário relativo. Tempo durante o qual a membrana excitável produz potencial de ação, mas apenas frente a um estímulo de força maior que a força limiar usual.

Peristalse. Movimentos musculares ondulares ao longo da extensão de um segmento do canal alimentar.

Peristalse secundária. Ondas peristálticas esofágicas não imediatamente precedidas pela fase faríngea da deglutição.

Permissividade. Facilitação da ação de um hormônio por outro; por exemplo, os efeitos da epinefrina são exacerbados pelos hormônios da tireoide e pelo cortisol.

Peróxido de hidrogênio. H_2O_2; substância química produzida pelo fagossomo e altamente destrutiva para as macromoléculas e patógenos.

Peroxissomas. Organelas celulares que destroem determinados produtos tóxicos por reações oxidativas.

Peso molecular. Soma dos pesos atômicos de todos os átomos da molécula.

pH. Expressão da acidez de uma solução; logaritmo negativo em base 10 de concentração de H^+; o pH diminui conforme a acidez aumenta.

Pia-máter. Mais interna das três membranas (meninges) que revestem o cérebro.

Pico do potencial de ação (*overshoot*). Parte do potencial de ação em que o potencial de membrana vai acima de zero.

Pigmentos biliares. Substâncias coloridas, derivadas da degradação do grupo heme da hemoglobina, secretadas na bile.

Pinocitose. Endocitose quando a vesícula encerra líquido extracelular ou moléculas específicas no líquido extracelular que se ligaram a proteínas da superfície extracelular da membrana plasmática.

Pirimidina. Subunidade de nucleotídio, de anel único, que contém nitrogênio; citosina, timina ou uracila.

Pirogênio endógeno (PE). Qualquer uma das citocinas (incluindo interleucina 1 e 6) que atuam fisiologicamente no cérebro para causar febre.

Piruvato. Ânion formado quando o ácido pirúvico perde um íon hidrogênio.

Placa epifisária de crescimento. Cartilagem em ativa proliferação perto das extremidades ósseas; região de crescimento ósseo.

Placa motora terminal. Região especializada da membrana plasmática da célula muscular que repousa diretamente debaixo da terminação axônica de um neurônio motor.

Placenta. Tecidos materno e fetal entrelaçados que servem de órgão de troca molecular entre as circulações materna e fetal.

Plaquetas. Fragmentos celulares presentes no sangue; desempenham diversos papéis na coagulação do sangue.

Plasma. Parte líquida do sangue; componente do líquido extracelular.

Plasmina. Enzima proteolítica capaz de decompor fibrina e, assim, dissolver coágulos sanguíneos.

Plasminogênio. Precursor inativo da plasmina.

Plasmócito. Célula que se diferencia dos linfócitos B ativados e secreta anticorpos.

Plasticidade. Capacidade do tecido neural de mudar sua responsividade à estimulação por conta de sua história pregressa de ativação.

Pleura. Fina lâmina celular fixada ao interior da caixa torácica (*pleura parietal*) e, que se dobra para trás sobre si mesma, fixando-se à superfície pulmonar (*pleura visceral*); forma dois *sacos pleurais* na caixa torácica.

Pleura parietal. Membranas serosas que revestem a parte interna da parede torácica, o diafragma e o mediastino.

Pleura visceral. Membranas serosas que revestem a superfície do pulmão.

Plexo coroide. Estrutura epitelial bem vascularizada que reveste partes dos ventrículos cerebrais; responsável pela maior parte da formação do líquido erebroespinal.

Plexo mioentérico. Rede de células nervosas entre as camadas musculares circular e longitudinal no esôfago, no estômago e nas paredes intestinais.

Plexo submucoso. Rede neuronal na submucosa das paredes do esôfago, estômago e intestino.

Podócito. Células epiteliais que revestem a cápsula de Bowman, cujos processos podálicos formam fendas de filtração.

Polímeros. Moléculas grandes formadas pela ligação de subunidades semelhantes menores.

Polipeptídeo. Polímero que consiste em subunidades de aminoácidos unidas por ligações peptídicas.

Polissacarídeos. Grandes carboidratos formados pela ligação de subunidades de monossacarídeos.

Polissináptico. Uma via neuronal como a que ocorre em alguns reflexos em que duas ou mais sinapses estão presentes.

Ponte. Área grande do tronco encefálico que contém muitos axônios neuronais.

Ponte cruzada. No músculo, projeções de miosina que se estendem a partir dos filamentos espessos e são capazes de exercer força sobre os filamentos delgados, fazendo com que os filamentos deslizem uns sobre os outros.

Ponto de ajuste. Valor do estado estacionário mantido pelo sistema de controle homeostático.

Poros nucleares. Aberturas no envoltório nuclear pelas quais mensageiros moleculares passam entre o núcleo e o citoplasma.

Portal de inativação. Parte do canal de sódio ou potássio dependente de voltagem que fecha o canal.

Pós-carga. Pressão aórtica contra a qual o coração bombeia sangue durante a fase de ejeção (sístole).

Pós-hiperpolarização. Diminuição do potencial de membrana dos neurônios ao final do potencial de ação devido à abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem.

Potenciação. A presença de um agente exacerba a resposta a um segundo agente, de forma que a resposta final é maior que a soma das duas respostas individuais.

Potencial (ou diferença de potencial). Diferença de voltagem entre dois pontos. *Ver também* potencial de ação; potencial graduado.

Potencial de ação. Sinal elétrico propagado por neurônios e células musculares; despolarizações do tipo tudo ou nada da membrana; apresenta um limiar e um período refratário e é conduzido sem decremento.

Potenciação de longo prazo (PLP). Processo pelo qual a efetividade de determinadas sinapses aumenta de maneira duradoura quando muito usadas.

Potencial de equilíbrio. Gradiente de voltagem através de uma membrana que é igual em força, porém de sentido oposto à força de concentração que afeta uma espécie determinada de íon.

Potencial de marca-passo. Despolarização espontânea e gradativa até o limiar de alguns neurônios e membranas plasmáticas de células musculares.

Potencial de membrana. Diferença de voltagem entre o interior e o exterior da célula.

Potencial de placa terminal (PPT). Despolarização da placa motora final da fibra muscular esquelética em resposta à acetilcolina; inicia o potencial de ação na membrana plasmática muscular.

Potencial de receptor. Potencial graduado que surge na terminação neuronal aferente, ou uma célula especializada intimamente associada a ele, em resposta a um estímulo.

Potencial de repouso da membrana. Diferença de voltagem entre o interior e o exterior da célula na ausência de estimulação excitatória ou inibitória; também chamado de *potencial de repouso*.

Potencial elétrico (*E*) (ou diferença de potencial elétrico). *Ver* potencial.

Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Potencial graduado despolarizante no neurônio pós-sináptico em resposta à ativação da sinapse excitatória.

Potencial graduado. Alteração variável de duração e amplitude no potencial de membrana que é conduzida de maneira decremental; não tem limiar ou período refratário.

Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). Potencial graduado hiperpolarizante que surge no neurônio pós-sináptico em resposta à ativação de terminais sinápticos inibitórios sobre ele.

Potencial limiar. Potencial de membrana acima do qual uma célula excitável dispara um potencial de ação.

Potencial sináptico. Alteração no potencial de membrana causada por estímulo sináptico a uma célula.

Potocitose. Um tipo de endocitose mediada por receptor em que os conteúdos vesiculares são entregues diretamente ao citosol.

Poupamento de glicose. Troca da utilização de glicose por gordura pela maioria das células durante o estado pós-absortivo.

Pré-carga. Volume de enchimento dos ventrículos pouco antes da contração; volume diastólico final.

Pregas vocais. Duas bandas de tecido elástico esticadas pela abertura da laringe, as quais vibram quando o ar passa por elas, produzindo sons.

Pré-mRNA. *Ver* RNA transcrito primário.

Pressão alveolar (P_{alv}). Pressão do ar nos alvéolos pulmonares.

Pressão arterial média (PAM). Pressão arterial média durante o ciclo cardíaco; um cálculo aproximado seria pressão diastólica mais 1/3 da diferença $P_{sist} - P_{diast}$.

Pressão atmosférica (P_{atm}). Pressão do ar em torno do corpo (760 mmHg no nível do mar); também chamada de *pressão barométrica*.

Pressão diastólica (PD). Pressão arterial mínima durante o ciclo cardíaco.

Pressão diferencial. Diferença entre as pressões arteriais sistólicas e diastólicas.

Pressão efetiva de filtração (PEF). Soma algébrica das forças direcionadas para dentro e para fora que determinam a direção e a magnitude do fluxo hídrico através da parede capilar.

Pressão efetiva de filtração glomerular. Soma das forças relevantes que resultam na filtração glomerular; é a pressão hidrostática dentro do capilar glomerular (P_{CG}) menos a pressão hidrostática no espaço de Bowman (P_{EB}) e menos a força osmótica no capilar glomerular (τ_{CG}).

Pressão hidrostática. Pressão exercida por um líquido.

Pressão intrapleural (P_{ip}). Pressão no espaço pleural; também chamada de *pressão intratorácica*.

Pressão osmótica. Pressão que precisa ser aplicada a uma solução de um lado de uma membrana para impedir o fluxo osmótico de água pela membrana a partir de um compartimento de água pura; uma medida da osmolaridade da solução.

Pressão sistólica. Pressão máxima do sangue arterial durante o ciclo cardíaco.

Pressão transmural. Diferença de pressão entre as partes interna e externa de uma parede.

Pressão transpulmonar (P_{tp}). Diferença de pressão entre as partes interna e externa do pulmão (pressão alveolar menos pressão intrapleural).

Pressões parciais. Aquelas partes da pressão total de um gás decorrentes das moléculas de uma única espécie de gás; medida de concentração de um gás em uma mistura gasosa.

Primeira lei de difusão de Fick. Descreve a taxa de difusão de um soluto em função do gradiente de concentração, área pela qual o soluto se difunde, e outros fatores.

Primeiro corpo polar. Estrutura não funcional que contém um dos dois núcleos resultantes da primeira divisão meiótica de um ovócito primário no ovário.

Primeiros mensageiros. Mensageiros químicos extracelulares, como os hormônios.

Priming de estrogênio. Aumento da responsividade à progesterona proporcionado pela exposição prévia ao estrogênio (p. ex., no útero).

Processamento pré-atencional. Processos neurais que ocorrem para direcionar nossa atenção a um aspecto particular do ambiente.

Progesterona. Hormônio esteroide secretado pelo corpo lúteo e placenta; estimula a secreção da glândula uterina, inibe a contração da musculatura lisa do útero e estimula o crescimento das mamas.

Programa motor. Padrão de atividade neural necessário para realizar um determinado movimento.

Pró-hormônios. Precursores peptídicos dos quais são clivados um ou mais hormônios peptídeos.

Prolactina. Hormônio polipeptídeo secretado pela glândula adeno-hipófise; estimula a síntese de leite pelas glândulas mamárias.

Promotor. Sequência específica de nucleotídio no começo do gene que controla o início da transcrição genética; determina quais das fitas pareadas de DNA serão transcritas em RNA.

Propagação do potencial de ação. Movimento de um potencial de ação ao longo de um axônio; nos axônios mielinizados, ocorre por condução saltatória.

Propriocepção. Sentido da postura e posição; informações sensoriais tratando da posição do corpo no espaço e suas partes, umas em relação às outras.

Prosencéfalo. Subdivisão cerebral anterior e grande composta pelos hemisférios cerebrais direito e esquerdo (o cérebro) e diencéfalo.

Prosódia. Atributos da fala humana que incluem ritmo, ênfase e entonação.

Prostaciclina. Eicosanoide que inibe a agregação plaquetária na coagulação do sangue; também chamada de *prostaglandina* I_2 *(*PGI_2*)*.

Prostaglandina. Uma classe de um grupo de ácidos graxos insaturados modificados (eicosanoides) que funcionam, principalmente, como fatores parácrinos ou autócrinos.

Prostaglandina I_2 (PGI_2). *Ver* prostaciclina.

Protease. Enzima capaz de romper ligações peptídicas em uma proteína.

Proteassomo. Complexo de proteínas capaz de desnaturar (desdobrar) outras proteínas e assistir na degradação proteica.

Proteína. Grande polímero composto por uma ou mais sequências de subunidades de aminoácidos unidas por ligações peptídicas para formar uma molécula funcional com múltiplos níveis de estrutura.

Proteína alostérica. Proteína cujas características dos locais de ligação estão sujeitas à modulação alostérica.

Proteína C. Proteína plasmática que inibe a coagulação.

Proteína C reativa. Uma proteína de fase aguda que funciona como opsonina não específica.

Proteína de fase aguda. Proteína secretada pelo fígado durante resposta sistêmica a lesão ou infecção.

Proteína G. Proteína de uma família de proteínas regulatórias que reversivelmente se liga a nucleotídios guanosina; a proteína G da membrana plasmática interage com os canais iônicos ou enzimas da membrana.

Proteína integral de membrana. Proteína implantada na camada lipídica da membrana; pode se estender por toda a membrana ou se localizar em apenas um lado.

Proteína ligadora de andrógenos (PLA). Sintetizada e secretada pelas células de Sertoli dos testículos – liga-se à testosterona e aumenta sua concentração local no líquido dos túbulos seminíferos.

Proteína periférica da membrana. Proteína hidrofílica associada à superfície citoplasmática da membrana celular.

Proteína plasmática. Albumina, globulinas e fibrinogênio são as principais.

Proteína SNARE. Receptor para ligação do fator solúvel sensível a N-etilmaleimida.

Proteína transmembrana. Proteína que se estende por toda a espessura da membrana plasmática e contém regiões tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas; muitas vezes atua como receptores ou canais iônicos.

Proteínas do potencial receptor transitório (PRT). Família de proteínas de canal iônico envolvidas na percepção da temperatura.

Proteínas MHC (classes I e II). Proteínas de membrana plasmática codificadas por um complexo de histocompatibilidade principal; restringem a capacidade receptora do linfócito T de combinar-se com o antígeno na célula.

Proteínas MHC de classe I. Forma complexos com antígenos em todas as células, exceto nos eritrócitos; necessárias para o reconhecimento de linfócitos T.

Proteínas MHC de classe II. Forma complexos com antígenos nas superfícies dos macrófagos, linfócitos B e células dendríticas; necessárias para o reconhecimento de célula T.

Proteinoquinase. Qualquer enzima que fosforile outras proteínas por meio de transferência para elas de um grupo fosfato proveniente do ATP.

Proteinoquinase C. Enzima que fosforila determinadas proteínas intracelulares quando ativadas pelo diacilglicerol.

Proteinoquinase dependente de calmodulina. Enzimas intracelulares que, quando ativadas pelo cálcio e pela proteína calmodulina, fosforilam muitos substratos proteicos dentro das células; são componentes de muitos mecanismos intracelulares de sinalização.

Proteinoquinase dependente de cAMP. Enzima ativada pelo AMP cíclico que, depois, fosforila proteínas específicas, alterando, assim, sua atividade; também chamada de *proteinoquinase A*.

Proteinoquinase dependente de GMPc. Enzima ativada pela GMP cíclica e que, posteriormente, fosforila proteínas específicas, alterando, dessa forma, sua atividade.

Proteólise. Processo pelo qual peptídeos e proteínas são clivados em moléculas menores pelas ações de enzimas específicas (proteases).

Proteoma. Todas as proteínas expressas por uma célula particular em um determinado tempo.

Próton. Partícula subatômica carregada positivamente.

Protrombina. Precursor inativo da trombina; produzida pelo fígado e normalmente presente no plasma.

Puberdade. Alcance da maturidade sexual, quando a concepção se torna possível; como comumente empregado, refere-se a um período de 3 a 5 anos de desenvolvimento sexual que culmina na maturidade sexual.

Pulmonar. Pertinente aos pulmões.

Pupila. Abertura na íris do olho através da qual a luz passa para chegar à retina.

Purina. Subunidade que contém nitrogênio de nucleotídio de anel duplo; adenina ou guanina.

Q

Quiasma óptico. Local na base cerebral onde os nervos ópticos se encontram; alguns neurônios cruzam para o outro lado do cérebro nesse local.

Quilocaloria. Uma kcal é a energia necessária para elevar a temperatura de 1 kg de água em 1°C; também chamada de *caloria*.

Quilomícron. Gotícula que consiste em lipídios e proteínas liberadas das células epiteliais intestinais para os lácteos durante a absorção de gordura.

Quimioatraente. Qualquer mediador que cause quimiotaxia; também chamado de *quimiotático*.

Quimiocina. Qualquer citocina que funcione como quimioatraente.

Quimiorreceptor. Terminação nervosa aferente (ou célula associada a ela) sensível a concentrações de agentes químicos específicos.

Quimiorreceptor central. Receptor no bulbo do tronco encefálico que responde a alterações na concentração de H^+ do líquido extracelular cerebral.

Quimiorreceptor periférico. Corpo carotídeo ou aórtico; responde a alterações na concentração de H^+ e P_O2 no sangue arterial.

Quimiosmose. Mecanismo pelo qual o ATP é formado durante fosforilação oxidativa; o movimento de prótons através das membranas internas das mitocôndrias é acoplado à produção de ATP.

Quimiotaxia. Movimento de células, sobretudo fagócitos, em uma direção específica em resposta a um estímulo químico.

Quimo. Solução de alimentos parcialmente digeridos nos lumens gástrico e intestinal.

Quimotripsina. Enzima secretada pelo pâncreas exócrino; degrada determinadas ligações peptídicas nas proteínas e nos polipeptídeos.

Quinase de cadeia leve de miosina. Proteinoquinase de músculo liso; quando ativada por Ca^{2+}- calmodulina, fosforila a cadeia leve de miosina.

Quinases Janus. Quinases citoplasmáticas ligadas a um receptor, mas não intrínsecas a ele.

Quociente respiratório. Razão entre o dióxido de carbono produzido e o oxigênio consumido durante o metabolismo.

R

Radiação. Emissão de calor a partir da superfície de um objeto.

Radical livre. Átomo que apresenta um elétron sem par em sua órbita mais externa; molécula que contém esse átomo.

Radioisótopos. Isótopos instáveis de átomos que espontaneamente emitem energia ou componentes do próprio átomo.

Raiz anterior (ventral). Um de dois grupos de fibras eferentes que deixam o lado anterior (ventral) da medula espinal.

Raiz posterior (dorsal). Grupo de fibras nervosas aferentes que entram na região posterior (dorsal) da medula espinal.

Ramo ascendente. Porção da alça de Henle do túbulo renal que leva ao túbulo contorcido distal.

Ramo descendente (da alça de Henle). Segmento do túbulo renal para o qual o túbulo proximal drena.

Ramos do feixe. Via composta de células que rapidamente conduzem sinais elétricos pelos lados direito e esquerdo do septo interventricular; essas vias conectam o feixe de His (fascículo atrioventricular) aos ramos subendocárdicos (fibras de Purkinje).

Rampa timpânica. Compartimento da orelha interna cheio de líquido que recebe ondas sonoras da membrana basilar e as transmite à janela redonda.

Rampa vestibular. Compartimento da orelha interna cheio de líquido que recebe ondas sonoras da janela oval e as transmite para a membrana basilar e o ducto coclear.

Reabsorção tubular. Transferência de materiais do lúmen do túbulo renal para os capilares peritubulares.

Reação acrossômica. Processo que ocorre no espermatozoide após sua ligação à zona pelúcida do óvulo, expondo as enzimas acrossômicas.

Reação cortical. Liberação de fatores pelo ovo que endurece a zona pelúcida.

Reação limitante de velocidade. Reação mais lenta na via metabólica; catalisada por enzima limitante de velocidade.

Reação irreversível. Reação química que libera grandes quantidades de energia e resulta em conversão de quase todas as moléculas reagentes em produto; *comparar* com reação reversível.

Reação reversível. Reação química em que a energia liberada é pequena o suficiente para a reação se reverter prontamente; *comparar* com reação irreversível.

Recaptação. Processo ativo que recaptura o excesso de neurotransmissor secretado de volta à célula pré-sináptica; pode ser inibida por drogas.

Receptor (para mensageiros). Proteína encontrada na superfície, no citosol ou no núcleo celular que se liga a um mensageiro químico, como um hormônio ou neurotransmissor, e medeia suas ações; (no sistema sensorial) terminais periféricos especializados de neurônio aferente, ou célula separada intimamente associada a ele, que detectam alterações em algum aspecto do ambiente.

Receptor de di-hidropiridina (DHP). Canais de cálcio não condutores nas membranas do túbulo T de células musculares esqueléticas, os quais atuam como sensores de voltagem no acoplamento excitação–contração.

Receptor de rianodina. Canal de liberação de cálcio encontrado nos sacos laterais do retículo sarcoplasmático nas células musculares esqueléticas.

Receptor de tirosinoquinases. Os principais tipos de proteínas receptoras que são, elas próprias, enzimas; esses receptores se encontram nas membranas plasmáticas e respondem a muitos mensageiros químicos hidrossolúveis diferentes.

Receptores acoplados às proteínas G. Proteínas de membrana celular que captam sinal extracelular e depois ativam uma proteína G associada, levando à ativação de outra proteína como a adenilciclase.

Receptores alfa-adrenérgicos (alfa-adrenorreceptores). Subtipo de receptores de membrana plasmática para epinefrina e norepinefrina; *comparar* com receptores beta-adrenérgicos.

Receptores AMPA. Proteínas receptoras encontradas na membrana de alguns neurônios cerebrais, nomeadas por sua ligação com o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico.

Receptores beta-adrenérgicos (beta-adrenorreceptores). Receptores de membrana plasmática para epinefrina e norepinefrina; *comparar* com receptores alfa-adrenérgicos.

Receptores de adaptação lenta. Receptores sensoriais que disparam repetidamente enquanto o estímulo está ocorrendo.

Receptores de adaptação rápida. Receptores sensoriais que disparam por um breve período no início e/ou fim de um estímulo.

Receptores de estiramento do fuso muscular. Terminações de fibras nervosas aferentes encerradas por cápsula em torno de fibras musculares esqueléticas especializadas; sensíveis ao estiramento.

Receptores de estiramento pulmonares. Terminações neuronais aferentes localizadas na musculatura lisa das vias respiratórias e ativadas pela inflação pulmonar.

Receptores de reconhecimento de padrões (RRP). Uma família de proteínas que se ligam a ligantes encontrados em muitos tipos de patógenos; incluem os receptores do tipo Toll encontrados nas células dendríticas.

Receptores do tipo Toll. Membros da família de receptores de reconhecimento de padrão que se ligam a ligantes comumente encontrados em muitos tipos de patógenos.

Receptores inotrópicos. Proteínas membranares pelas quais a corrente iônica é controlada pela ligação de moléculas de sinalização extracelulares.

Receptores J. Receptores no interstício ou nas paredes dos capilares pulmonares que respondem ao aumento da pressão intersticial do pulmão.

Receptores metabotrópicos. Receptores membranares nos neurônios que iniciam a formação dos segundos mensageiros quando ligados ao ligante.

Receptores muscarínicos. Receptores de acetilcolina que respondem ao veneno de cogumelos, muscarina; localizados no músculo liso, no músculo cardíaco, em alguns neurônios do SNC e nas glândulas.

Receptores nicotínicos. Receptores de acetilcolina que respondem à nicotina; primariamente, receptores na placa motora terminal e nos neurônios autonômicos pós-ganglionares.

Receptores NMDA. Receptores de glutamato ionotrópicos envolvidos no aprendizado e na memória.

Receptores nucleares. Membros de uma família de proteínas receptoras que estão localizados nos núcleos celulares, ou que são transportados para o núcleo sob ativação; incluem os receptores dos hormônios esteroides e da tireoide.

Receptores sensoriais. Células, ou partes de uma célula, que contêm estruturas ou moléculas químicas sensíveis a alterações em uma forma de energia no mundo externo ou no ambiente interno; em resposta à ativação por essa energia, os receptores sensoriais iniciam potenciais de ação nessas células ou nas adjacentes.

Receptores somáticos. Receptores neurais no arcabouço ou parede externa do corpo que respondem à estimulação mecânica da pele ou pelos e tecidos subjacentes, rotação ou flexão de articulações, mudanças de temperatura e estímulos dolorosos.

Reconhecimento. Ligação de antígeno a seu receptor específico na superfície do linfócito.

Recrutamento. Ativação de células adicionais em resposta ao aumento da força do estímulo; eleva a quantidade de unidades motoras ativas em um músculo.

Rede do testículo. Rede de canais no final do túbulo seminífero nos testículos.

Reflexo. Sistema de controle biológico que liga estímulo a resposta e é mediado por um arco reflexo.

Reflexo da defecação. Urgência em expulsar fezes causada pela distensão repentina das paredes do reto.

Reflexo da retirada. A flexão daquelas articulações que afastam uma parte lesada para longe de um estímulo doloroso.

Reflexo de ejeção do leite. Processo pelo qual o leite é levado do alvéolo da glândula mamária para os ductos, de onde pode ser sugado; decorrente da ocitocina.

Reflexo de estiramento. Reflexo monossináptico mediado pelo receptor de estiramento do fuso muscular, no qual o alongamento muscular promove a contração desse músculo.

Reflexo de extensão cruzada. Ativação intensificada dos músculos extensores, contralaterais à flexão do membro.

Reflexo de Hering-Breuer. A inflação do pulmão estimula os nervos aferentes, os quais inibem os nervos inspiratórios no bulbo e, assim, ajudam a terminar a inspiração.

Reflexo monossináptico. Reflexo no qual o neurônio aferente ativa diretamente neurônios motores.

Reflexo patelar. Frequentemente usado na avaliação clínica da função nervosa e muscular; uma pequena pancada no tendão logo abaixo da patela provoca contração reflexa dos músculos anteriores da coxa, os quais estendem o joelho.

Reflexos adquiridos. Comportamentos que parecem ser estereotipados e automáticos, mas que, na verdade, resultam de esforço consciente considerável para serem aprendidos; também chamado de *reflexos apreendidos*.

Reflexos aprendidos. *Ver* reflexos adquiridos.

Reflexos curtos. Alças neurais locais dos receptores gastrintestinais para os plexos nervosos.

Reflexos longos. Alças neurais de aferentes do sistema digestório para o sistema nervoso central e de volta aos plexos nervosos e células efetoras via sistema nervoso autônomo; envolvidos no controle da motilidade e atividade secretória.

Reflexos posturais. Reflexos que mantêm ou restauram a postura estável ereta.

Refração. Deflexão dos raios de luz quando passam entre compartimentos de densidades diferentes, como do ar para a córnea dos olhos.

Regulador de condutância transmembrana FC (CFTR). Canal epitelial de cloreto; mutações no gene *CFTR* podem causar fibrose cística.

Relaxamento. Retorno do músculo a um baixo estado gerador de força, causado pelo desligamento das pontes cruzadas.

Relaxamento receptivo. Relaxamento dos músculos lisos do estômago (fundo e corpo) quando o alimento é deglutido; mediado por nervos parassimpáticos nos plexos nervosos entéricos.

Relaxamento ventricular isovolumétrico. Fase inicial da diástole, quando as valvas atrioventricular e aórtica estão fechadas e o tamanho ventricular permanece constante.

Relaxina. Hormônio secretado pela placenta que influencia o sistema cardiovascular materno.

Renal. Relativo a rim.

Renina. Enzima secretada pelos rins que catalisa a separação de angiotensina I do angiotensinogênio no plasma.

Repolarizado. Potencial transmembranar que volta a seu nível de repouso depois de uma despolarização.

Reservatório. A quantidade prontamente disponível de uma substância no corpo; muitas vezes iguala-se às quantidades no líquido extracelular.

Resistência (R). Dificuldade ao movimento por um tubo, abertura ou substância particular.

Resistência periférica total (RPT). Resistência total ao fluxo nos vasos sanguíneos sistêmicos, do começo da aorta até o final das veias cavas.

Respiração. (1) Utilização de oxigênio e produção de dióxido de carbono em nível celular (*i. e.*, respiração celular); (2) troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o organismo e o ambiente via pulmões.

Resposta de fase aguda. Resposta dos tecidos ou órgãos distantes do local de infecção ou resposta imune.

Resposta de luta ou fuga. Ativação do sistema nervoso simpático durante o estresse.

Resposta orientadora. Comportamento em resposta a um estímulo novo; isto é, a pessoa para o que está fazendo, olha ao redor, escuta atentamente e se volta para o estímulo.

Respostas homeostáticas locais. Respostas que atuam na vizinhança imediata de um estímulo, sem nervos ou hormônios, e tendo como efeito resultante a contraposição ao estímulo.

Respostas imunes adaptativas. Respostas específicas das células do sistema imunológico a um patógeno específico; as respostas subsequentes ao mesmo patógeno são amplificadas.

Respostas imunes inatas. Respostas imunes não específicas às características moleculares conservadas dos patógenos; respostas que conferem proteção de maneira não seletiva contra material estranho sem sem ter que reconhecer a sua identidade específica.

Respostas mediadas por anticorpos. Respostas imunes mediadas por anticorpos circulantes; principal defesa contra microrganismos e toxinas no líquido extracelular.

Respostas miogênicas. Respostas que se originam nos músculos.

Retículo endoplasmático. Organela celular que consiste em uma rede interconectada de sacos achatados e túbulos ramificados ligados à membrana; são de dois tipos: *rugoso*, com ribossomos fixados, e *liso*, o qual apresenta superfície lisa (não contém ribossomos).

Retículo sarcoplasmático. Retículo endoplasmático na fibra muscular; local de depósito e liberação de íon cálcio.

Reticulócito. Nome dado aos eritrócitos imaturos que apresentam padrão de rede no citosol devido à persistência dos ribossomos.

Retina. Fina camada de tecido neural que reveste a parte posterior do globo ocular; contém receptores de visão.

Retinal. Variedade da vitamina A que forma componente cromóforo do fotopigmento.

Reto. Segmento curto do intestino grosso entre o cólon sigmoide e o ânus.

Retorno venoso. Volume de sangue fluindo ao coração por unidade de tempo.

Retrógrado. Movimento de uma substância ou potencial de ação, retrogradamente, ao longo de um neurônio, dos terminais axônicos para o corpo celular e dendritos.

Ribose. A espinha dorsal de açúcar do RNA.

Ribossomos. Partículas citoplasmáticas que medeiam a união de aminoácidos para formar proteínas; prendem-se ao retículo endoplasmático, na forma de ribossomos ligados ou ficam suspensos no citoplasma, como ribossomos livres.

***Rigor mortis*.** Rigidez dos músculos esqueléticos depois da morte em decorrência da não dissociação da actina das pontes cruzadas devido à perda de ATP.

Ritmo alfa. Oscilação proeminente de 8 a 12 Hz nos eletroencefalogramas (EEG) de adultos acordados e relaxados com os olhos fechados.

Ritmo beta. Oscilações baixas e rápidas no EEG de adultos acordados e alertas que estão prestando atenção (ou pensando fortemente em alguma coisa) em algo.

Ritmo circadiano. Que ocorre em um ciclo de aproximadamente 24 h.

Ritmo de livre-curso. Atividade cíclica dirigida pelo relógio biológico na ausência de estímulos ambientais.

Ritmo delta. Ondas eletroencefalográficas de alta amplitude e lentas associadas aos estágios mais profundos do sono de ondas lentas.

Ritmo elétrico básico. Ciclos espontâneos de despolarização e repolarização de células marca-passo na camada longitudinal do músculo liso do intestino e estômago; coordena a atividade muscular repetitiva do sistema digestório.

Ritmo gama. Padrão de alta frequência (30 a 100 Hz) detectado no eletroencefalograma associado ao processamento de estímulos sensoriais e outras tarefas cognitivas específicas.

Ritmo teta. Ondas de baixa frequência e alta amplitude no EEG associadas aos estágios iniciais do sono de ondas lentas.

RNA. *Ver* ácido ribonucleico.

RNA mensageiro (mRNA). Ácido ribonucleico que transfere, para o ribossomo, informações genéticas do DNA relativas a uma sequência de aminoácidos de proteína.

RNA polimerase. Enzima que forma RNA pela união de nucleotídios apropriados após pareamento de base com DNA.

RNA ribossômico (RNAr). Tipo de RNA usado na formação do ribossomo; torna-se parte do ribossomo.

RNA transcrito primário. Uma molécula de RNA transcrita de um gene antes da remoção e da recomposição (*splicing*) de íntron.

RNA transferidor (tRNA). Tipo de RNA; diferentes tRNAs se combinam a aminoácidos distintos e com códon no mRNA específico para aquele aminoácido, organizando, desse modo, os aminoácidos em sequência para formar proteína específica.

Rodopsina. Fotopigmento nos bastonetes.

Rombencéfalo. Parte do cérebro que consiste em cerebelo, ponte e bulbo.

S

Sacada. Movimentos curtos e rápidos do globo ocular.

Sacarose. Dissacarídeo composto de glicose e frutose; também chamado de *açúcar de mesa*.

Saco amniótico. Membrana que circunda o feto no útero.

Saco pleural. Membrana que encerra cada pulmão.

Sacos alveolares. Grupos de alvéolos que se assemelham a cachos de uva.

Sáculo. Estrutura nos canais semicirculares que respondem às alterações de movimento linear da cabeça por meio de forças mecânicas nos otólitos localizados em sua superfície.

Sais biliares. Uma família de moléculas esteroides produzidas a partir do colesterol e secretadas na bile pelo fígado; promove a solubilização e a digestão de gordura no intestino delgado.

Saliva. Solução aquosa de sais e proteínas, incluindo mucinas e amilase, secretada pelas glândulas salivares.

Salva de LH. Aumento significativo da secreção do hormônio luteinizante pela adeno-hipófise por volta do 14º dia do ciclo menstrual.

Sangue. Elemento do sistema circulatório composto por uma fase líquida (plasma) e uma fase celular (hemácias, leucócitos e plaquetas).

Sarcolema. A membrana plasmática em torno das células musculares.

Sarcômero. Unidade estrutural repetida de miofibrila; composto de filamentos delgados e espessos; estende-se entre duas linhas Z adjacentes.

Saturação. Ocupação de todos os locais de ligação disponíveis pelo ligante.

Saturação percentual de hemoglobina. O percentual de subunidades de hemoglobina disponível ligada a oxigênio molecular em qualquer instante.

Secreção. Elaboração e liberação de moléculas orgânicas, íons e água por células em resposta a estímulos específicos.

Secreção tubular. Transferência de materiais dos capilares peritubulares para o lúmen do túbulo renal.

Secretina. Hormônio peptídeo secretado pelo intestino delgado superior; estimula o pâncreas a secretar bicarbonato no intestino delgado.

Segmentação. Série de contrações e relaxamentos rítmicos estacionários de anéis do músculo liso intestinal; mistura os conteúdos intestinais.

Segmento externo. Parte sensível à luz do fotorreceptor que contém fotopigmentos.

Segmento inicial. Primeira parte do axônio somada à parte do corpo celular de onde o axônio emerge.

Segmento interno. Parte do fotorreceptor que contém organelas celulares; faz sinapses com células bipolares da retina.

Segundo corpo polar. Estrutura não funcional que contém um dos dois núcleos resultantes da segunda divisão meiótica no ovário.

Segundos mensageiros. Substâncias intracelulares que atuam como sinalizadores da membrana plasmática para o maquinário bioquímico intracelular, onde alteram alguns aspectos da função celular.

Seio. Canal vascular para a passagem de sangue ou linfa.

Seio carotídeo. Região da artéria carótida interna logo acima de sua principal ramificação; local dos barorreceptores carotídeos.

Seleção natural. Processo pelo qual mutações em um gene levam a traços que favorecem a sobrevida de um organismo.

Sêmen. Líquido da ejaculação masculina que contém espermatozoides.

Sensação. A percepção mental de um estímulo.

Sensação somática. Sensações/percepções provenientes do músculo, pele e ossos.

Septo interventricular. Parede muscular que separa os ventrículos direito e esquerdo do coração.

Sequência sinalizadora. Parte inicial da proteína recém-sintetizada (se a proteína for destinada à secreção).

Serosa. Camada de tecido conjuntivo que circunda a superfície externa do estômago e dos intestinos.

Serotonina. Neurotransmissor amina biogênico; agente parácrino nas plaquetas sanguíneas e no sistema digestório; também chamado de *5-hidroxitriptamina* ou *5-HT*.

Sinais de interrupção. Sequências de três nucleotídios no mRNA que significam o fim da sequência de codificação da proteína.

Sinapse. Junção anatomicamente especializada entre dois neurônios, onde a atividade elétrica em um neurônio influencia a excitabilidade do seguinte.

Sinapse axoaxônica. Sinapse pré-sináptica onde um axônio estimula a terminação pré-sináptica de outro axônio.

Sinapse excitatória. Sinapse que, quando ativada, aumenta a probabilidade de o neurônio pós-sináptico sofrer potenciais de ação ou aumentar a frequência dos potenciais de ação existentes.

Sinapse inibitória. Sinapse que, quando ativada, diminui a probabilidade de que o neurônio pós-sináptico desencadeie um potencial de ação (ou diminui a frequência dos potenciais de ação existentes).

Sinapse química. Sinapse na qual neurotransmissores liberados por um neurônio se difundem através de um hiato extracelular para influenciar a atividade de um segundo neurônio.

Sinapses elétricas. Sinapses pelas quais correntes locais resultantes de atividade elétrica fluem entre dois neurônios através de junções de nexos que as unem.

Sinaptotagminas. Proteínas presentes na parede da vesícula sináptica que ligam cálcio e ajudam a estimular o processo de exocitose.

Sistema cardiovascular. Coração, sangue e vasos sanguíneos.

Sistema circulatório. Coração e sistema de vasos que fornece sangue para todas as partes do corpo.

Sistema de ativação reticular (SAR). Rede extensa de neurônios que se estendem pelo centro do tronco encefálico; recebe e integra informações de muitas vias aferentes e de outras regiões do SNC; também chamado de *formação reticular*.

Sistema de condução. Rede de fibras musculares cardíacas especializadas para conduzir atividade elétrica entre as diferentes áreas do coração.

Sistema de ductos coletores. Parte dos túbulos renais entre os túbulos contorcidos distais e a pelve renal; compreende o *ducto coletor cortical* e o *ducto coletor medular*.

Sistema digestório. O tubo gastrintestinal e seus órgãos acessórios.

Sistema endócrino. Todas as glândulas do corpo que secretam hormônios.

Sistema fibrinolítico. Cascata de enzimas plasmáticas que degrada coágulos; também chamado de *sistema trombolítico*.

Sistema imunológico. Tecidos e células amplamente dispersadas que participam da eliminação de células estranhas ao corpo, microrganismos e toxinas.

Sistema límbico. Estruturas cerebrais interconectadas no cérebro; envolvido com as emoções e o aprendizado.

Sistema linfático. Rede de vasos que leva linfa dos tecidos para o sangue e para os linfonodos ao longo desses vasos.

Sistema multiplicador contracorrente. Mecanismo associado às alças de Henle que cria uma região de alta osmolaridade de líquido intersticial na medula renal.

Sistema nervoso autônomo. Componente da divisão eferente do sistema nervoso periférico que consiste em subdivisões simpáticas e parassimpáticas; inerva músculo cardíaco, musculatura lisa e glândulas; *comparar* com sistema nervoso somático.

Sistema nervoso central (SNC). Encéfalo e medula espinal.

Sistema nervoso entérico. Rede neural que reside e inerva as paredes do sistema digestório.

Sistema nervoso periférico (SNP). Fibras nervosas que se estendem a partir do SNC.

Sistema nervoso somático. Componente da divisão eferente do sistema nervoso periférico; inerva músculo esquelético; *comparar* com sistema nervoso autônomo.

Sistema piramidal. Vias descendentes do sistema nervoso que se originam no córtex cerebral, cruzam a linha média no bulbo e controlam os movimentos finos das extremidades distais.

Sistema porta. Um tipo de circulação caracterizada por dois leitos capilares conectados pelas veias porta.

Sistema renina-angiotensina. Sistema hormonal que consiste em produção de angiotensina I estimulada pela renina, seguida pela conversão à angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina.

Sistema respiratório. A via de passagem anatômica que o ar da atmosfera percorre até os alvéolos.

Sistema sensorial. Parte do sistema nervoso que recebe, conduz e processa informações que levam à percepção de um estímulo.

Sistema vascular. Sistema fechado de vasos sanguíneos que inclui artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias.

Sistemas de controle homeostático. Coleções de componentes interconectados que mantêm uma variável física ou química do ambiente interno dentro de faixas normais de valores predeterminados.

Sistemas orgânicos. Órgãos que, juntos, servem a uma função geral.

Sístole. Período de contração ventricular.

Solução. Líquido (solvente) que contém substâncias dissolvidas (solutos).

Soluções ácidas. Quaisquer soluções com pH inferior a 7.

Soluções alcalinas. Quaisquer soluções com concentrações de H^+ inferiores às da água pura (*i. e.*, pH superior a 7).

Soluções hipertônicas. Soluções que contêm concentração mais elevada de partículas de soluto efetivamente impermeáveis à membrana do que o líquido extracelular normal (isotônico).

Soluções hipotônicas. Soluções que contêm concentração mais baixa de partículas de solutos efetivamente não penetrantes do que o líquido extracelular normal (isotônico).

Solutos. Substâncias dissolvidas em um líquido.

Solutos não penetrantes. Substâncias dissolvidas que não se difundem de maneira passiva por uma membrana plasmática.

Solvente. Líquido no qual as substâncias são dissolvidas.

Somação. Aumento do encurtamento ou tensão muscular em resposta ao estímulo rápido e repetitivo em relação a um único abalo muscular.

Somação espacial. Adição dos efeitos de aferências simultâneas para diferentes lugares em um neurônio para produzir mudança no potencial maior que aquela causada por um único estímulo.

Somação temporal. Potencial de membrana produzido quando dois ou mais estímulos, ocorrendo em momentos diferentes, são adicionados; a mudança do potencial é maior do que aquela causada por um estímulo único.

Somatostatina. Hormônio hipofisiotrófico que inibe a secreção do hormônio do crescimento pela adeno-hipófise; também encontrado no estômago e nas ilhotas pancreáticas.

Somatotropina. *Ver* hormônio do crescimento.

Sono não REM. Estado do sono associado a ondas grandes e lentas no EEG e considerável tônus muscular postural, porém a pessoa não está sonhando; também chamado de *sono de ondas lentas*.

Sono REM. Estado do sono associado a pequenas oscilações rápidas no EEG, perda completa do tônus dos músculos posturais e sonhos; também chamado de *sono de movimento rápido dos olhos*, *sono paradoxal*.

Sons de Korotkoff. Sons produzidos pelo fluxo sanguíneo turbulento durante a determinação da pressão arterial com um manguito pressurizado.

Soro. Plasma sanguíneo do qual fibrinogênio e outras proteínas de coagulação foram removidos em resultado da coagulação.

Spliceossoma. Complexo de proteína e RNA nuclear que remove íntrons e interliga éxons durante a transcrição genética.

***Split-brain*.** Procedimento no qual os dois hemisférios do cérebro são cirurgicamente isolados um do outro para tratar epilepsia grave; estudos dos pacientes submetidos a essa cirurgia têm revelado funções atribuídas a hemisférios específicos.

Submucosa. Camada de tecido debaixo da mucosa gastrintestinal.

Substância branca. Parte do SNC que se mostra branca nas amostras não coradas e contém, primariamente, fibras nervosas mielinizadas.

Substância cinzenta. Área do cérebro e medula espinal que se mostra cinza nos espécimes não corados e consiste principalmente em corpos celulares e partes não mielinizadas de fibras nervosas.

Substância inibidora de Müller. Proteína secretada pelos testículos fetais que promove a degeneração dos ductos de Müller; também conhecida como *hormônio antimülleriano*.

Substância negra. Um núcleo subcortical que contém neurônios, os quais revelam cor escura quando corados, liberam dopamina e são importantes para a supressão de atividade muscular fora de contexto.

Substâncias autócrinas. Mensageiros químicos secretados no líquido extracelular que atuam sobre a célula que os secreta; *comparar* com substâncias parácrinas.

Substâncias parácrinas. Mensageiros químicos que exercem seus efeitos nas células próximas aos seus locais de secreção; por convenção, os neurotransmissores são excluídos; *comparar* com substâncias autócrinas.

Substratos. Reagentes na reação mediada por enzimas.

Sulco. Um vinco profundo entre os giros da superfície do córtex cerebral.

Sulfeto de hidrogênio. Um tipo de gás que às vezes funciona como neurotransmissor.

Suprarregulação. Aumento do número de receptores de células-alvo para um determinado mensageiro em resposta à baixa concentração extracelular crônica desse mensageiro; comparar com *infrarregulação*.

Surfactante. Mistura de fosfolipídio similar a detergente, e proteína produzida pelas células alveolares do tipo II do pulmão; diminui a tensão de superfície do filme de líquido que reveste os alvéolos.

T

Tálamo. Subdivisão do diencéfalo; centro de integração das aferências sensoriais em seu caminho para o córtex cerebral; também contém núcleos motores.

Tampão. Base ou ácido fraco que pode existir na forma não dissociada (tampão H) ou dissociada (H^+ + tampão).

Tampão plaquetário. Bloqueio de um vaso por plaquetas aderidas e ativadas.

Taxa de filtração glomerular (TFG). Volume de líquido filtrado dos capilares glomerulares renais para a cápsula de Bowman por unidade de tempo.

Taxa metabólica. Gasto de energia corporal total por unidade de tempo.

Taxa metabólica basal (TMB). Taxa metabólica quando a pessoa está em repouso mental e físico, porém não está dormindo, encontra-se em temperatura confortável e em jejum há, pelo menos, 12 h; também chamada de *custo metabólico da vida*.

Teca. Camada celular que circunda as células granulosas do folículo ovariano.

Tecido. Agregado de um único tipo de célula especializada; também denota a trama celular geral de um determinado órgão.

Tecido adiposo. Tecido composto principalmente por células que armazenam gordura.

Tecido adiposo marrom. Tipo de tecido adiposo (gordura) encontrado em recém-nascidos e em muitos mamíferos, que apresenta capacidade maior de produzir calor do que a gordura branca comum; pode ter importância na regulação da temperatura corporal em condições extremas.

Tecido conjuntivo. Uma das quatro principais categorias de tecidos do corpo; principal componente das matrizes extracelulares, cartilagem e osso.

Tecido epitelial. Um dos quatro principais tipos de tecido do corpo; compreende agregados de células epiteliais.

Tecido muscular. Um dos quatro principais tipos de tecido do corpo, compreendendo músculos liso, cardíaco e esquelético; pode ter controle voluntário e involuntário.

Tecido nervoso. Um dos quatro principais tecidos do corpo, responsável pelo controle coordenado da atividade muscular, reflexos e pensamento consciente.

Temperatura central do corpo. Temperatura interna do corpo.

Tempo de contração. Tempo entre o começo do desenvolvimento da força e o pico da tensão contrátil no abalo muscular.

Tendões. Feixes de fibras de colágeno que conectam músculo esquelético a osso e transmitem força de contração muscular para o osso.

Tensão. Em fisiologia muscular, a força exercida por um músculo em contração sobre um objeto.

Tensão superficial. Forças de atração entre as moléculas de água em uma interface ar-água, resultando em uma força efetiva que atua para diminuir a área de superfície.

Terminação axônica. Extremidade distal de um axônio; forma a junção sináptica ou neuroefetora com a célula pós-juncional.

Termogênese com tremor. Ciclos neuralmente induzidos de contração e relaxamento do músculo esquelético em resposta à diminuição da temperatura corporal; pouco ou nenhum trabalho externo é realizado e, dessa forma, o metabolismo mais intenso do músculo promove, principalmente, a produção de calor.

Termogênese induzida pela dieta. Geração de calor dentro do corpo após uma refeição, particularmente rica em proteínas; pelo menos parte do calor é gerada secundariamente pela atividade mais intensa do sistema digestório.

Termogênese sem tremor. Criação de calor corporal por meio de processos que não tremores; por exemplo, certos hormônios podem estimular o metabolismo no tecido adiposo marrom, resultando na produção de calor em bebês (mas isso não ocorre em grau significativo em adultos).

Termorreceptores. Receptores sensoriais de temperatura e alterações de temperatura, sobretudo nas faixas baixa (receptor de frio) ou alta (receptor de calor).

Termorreceptores centrais. Receptores de temperatura no hipotálamo, medula espinal, órgão abdominal ou outro local interno.

Termorreceptores periféricos. Receptores de calor ou frio na pele e determinadas membranas mucosas.

Testículos. Gônada do homem.

Testosterona. Hormônio esteroide produzido pelas células intersticiais (Leydig) dos testículos; principal hormônio sexual masculino.

Tétano. Resposta mecânica mantida do músculo frente à estimulação de alta frequência; também a doença do trava-queixo.

Tétano fundido. Ativação de músculo esquelético na qual a frequência do potencial de ação é suficientemente alta para produzir contração sustentada de força máxima.

Tétano não fundido. Estimulação do músculo esquelético em uma frequência baixa a moderada de potencial de ação que resulta em força submáxima e oscilante.

TFG. ***Ver*** taxa de filtração glomerular.

Timina (T). Base pirimidina no DNA, mas não no RNA.

Timo. Órgão linfoide localizado na parte superior do tórax; local de diferenciação de linfócito T.

Tireoide peroxidase. Enzima na glândula tireoide que medeia muitas das fases de síntese do hormônio da tireoide.

Tiroglobulina. Grande precursor proteico dos hormônios da tireoide no coloide de folículos na glândula tireoide; forma armazenada dos hormônios da tireoide.

Tiroxina (T_4). Tetraiodotironina; hormônio amina que contém iodo secretado pela glândula tireoide.

Titina. Proteína que se estende da linha Z aos filamentos espessos e linha M do sarcômero do músculo esquelético.

Tolerância imunológica. Ausência de respostas imunológicas aos autocomponentes.

Tonsilas. Vários órgãos linfoides pequenos na faringe.

Tônus intrínseco. Contração espontânea de baixo nível do músculo liso, independente do estímulo neural, hormonal ou parácrino.

Tônus muscular. Grau de resistência muscular ao estiramento passivo devido à atividade contrátil contínua.

Tônus muscular liso. Tensão no músculo liso decorrente do baixo nível de atividade das pontes cruzadas na ausência de estímulos externos.

Tórax. Cavidade corporal fechada entre o pescoço e o diafragma; contém os pulmões, o coração, o timo, os grandes vasos e o esôfago.

Totipotente. Células do concepto com capacidade de se desenvolver em um feto normal e maduro; células-tronco.

Trabalho externo. Movimento de objetos externos pela contração de músculo esquelético.

Trabalho interno. Atividades que requerem energia no corpo; *comparar* com trabalho externo.

Tração lateral. Força (no pulmão) que mantém as vias respiratórias pequenas abertas; exercida pelo tecido conjuntivo elástico ligado ao tecido alveolar circunjacente.

Tradução. A colocação de aminoácidos na ordem correta de acordo com as instruções genéticas no mRNA durante a síntese de proteína; ocorre nos ribossomos.

Transaminação. Reação na qual um grupo amina de aminoácido ($–NH_2$) é transferido a um cetoácido, transformando, desse modo, o cetoácido em um aminoácido.

Transcrição. Formação de RNA contendo, em sequência linear de seus nucleotídios, as informações genéticas de um gene específico; primeiro estágio da síntese proteica.

Transdução de sinal. Processo pelo qual uma molécula mensageira inicia uma sequência de eventos intracelulares que levam à resposta celular àquele mensageiro.

Transdução sensorial. Processo neural de mudança de um estímulo sensorial em uma alteração na função neuronal.

Transducina. Proteína G nas membranas discais de fotorreceptor; inicia a inativação do GMPc.

Transferrina. Proteína ligante de ferro que transporta ferro no plasma.

Transportadores. Proteínas integrais de membrana que medeiam a passagem de moléculas através da membrana; também chamados de *carreadores*.

Transporte ativo. Sistema que demanda energia e que usa transportadores para deslocar íons ou moléculas através da membrana contra uma diferença eletroquímica. Ver também transporte ativo primário; transporte ativo secundário.

Transporte ativo primário. Transporte ativo em que a energia química é transferida diretamente do ATP para a proteína transportadora.

Transporte ativo secundário. Transporte ativo no qual a energia liberada durante o movimento transmembranar de uma substância, da concentração mais alta para a mais baixa, é transferida para o movimento simultâneo de outra substância, da concentração mais baixa para a mais alta.

Transporte axonal. Processo que envolve filamentos intracelulares pelos quais materiais são levados de uma terminação a outra.

Transporte máximo (T_m). Limite superior da quantidade de material que o transporte mediado por carreador pode movimentar pelo túbulo renal.

Transporte mediado. Movimento de moléculas através da membrana por meio de sua ligação a uma proteína transportadora; caracterizado por especificidade, competição e saturação; inclui a difusão facilitada e o transporte ativo.

Traqueia. Via respiratória única que conecta a laringe aos brônquios.

Trato. Grande feixe de fibra nervosa mielinizada no SNC.

Trato óptico. Feixe de neurônios que conecta o quiasma óptico ao núcleo geniculado lateral do tálamo.

Trato piramidal. *Ver* via corticoespinal.

Trifosfato de adenosina (ATP). Nucleotídio que transfere energia do metabolismo para as funções celulares durante sua degradação em ADP e liberação de Pi.

Triglicerídeo. Subclasse de lipídios composta de glicerol e três ácidos graxos.

Tri-iodotironina (T_3). Hormônio amina contendo iodo secretado pela glândula tireoide ou produzido em células-alvo a partir de T_4.

Tripsina. Enzima secretada no intestino delgado pelo pâncreas exócrino como precursor do tripsinogênio; degrada certas ligações peptídicas nas proteínas e polipeptídeos.

Tripsinogênio. Precursor inativo da tripsina; secretado pelo pâncreas exócrino.

Trofoblasto. Camada mais externa do blastócito; origina a parte fetal do tecido placentário.

Trombina. Enzima que catalisa a conversão de fibrinogênio em fibrina; apresenta múltiplas outras ações na coagulação do sangue.

Trombo. Coágulo sanguíneo.

Trombomodulina. Um receptor endotelial ao qual a trombina pode se ligar, eliminando, dessa forma, os efeitos produtores de coágulo da trombina e promovendo sua ligação com a proteína C e ativação desta.

Tromboxano A_2. Um eicosanoide formado nas plaquetas que estimula a agregação plaquetária e a secreção dos fatores de coagulação.

Tromboxanos. Eicosanoides derivados do ácido araquidônico pela ação da ciclo-oxigenase; entre outras funções, os tromboxanos estão envolvidos na agregação de plaquetas.

Tronco encefálico. Subdivisão cerebral composta por medula oblonga (bulbo), ponte e mesencéfalo e localizada entre a medula espinal e o prosencéfalo.

Tronco pulmonar. Artéria grande que se divide nas artérias pulmonares, as quais transportam sangue do ventrículo direito do coração para os pulmões.

Troncos simpáticos. Cadeias pareadas de gânglios simpáticos interconectados localizados nos dois lados da coluna vertebral.

Tropomiosina. Proteína reguladora capaz de reversivelmente converter locais de ligação na actina; associada aos filamentos delgados musculares.

Troponina. Proteína de ligação ligada a actina e tropomiosina dos filamentos delgados do músculo estriado; local de ligação com o cálcio que inicia a atividade contrátil.

Tuba auditiva. Ducto que conecta a orelha média à nasofaringe; também denominada trompa de Eustáquio.

Tubas uterinas. Estruturas tubulares que transportam óvulos do ovário para o útero; também conhecidas como trompas de Falópio.

Tubo gastrintestinal (GI). Boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus.

Tubulina. O principal componente proteico dos microtúbulos.

Túbulo. Uma estrutura oca revestida por células epiteliais, muitas vezes envolvida em processos de transporte, como aqueles observados nos néfrons renais.

Túbulo contorcido distal. Porção do túbulo renal entre a alça de Henle e o sistema de ducto coletor.

Túbulo proximal. Primeiro componente tubular de um néfron depois da cápsula de Bowman; compreende os segmentos *contorcidos* e *retos*.

Túbulo transverso (túbulo T). Túbulo que se estende da membrana plasmática do músculo estriado para dentro da fibra e que passa entre os segmentos opostos do retículo sarcoplasmático; conduz o potencial de ação muscular para o interior da fibra muscular.

Túbulos seminíferos. Túbulos nos testículos onde a produção de espermatozoide ocorre; revestido por células de Sertoli.

Tudo ou nada. Relativo a evento que ocorre maximamente ou não ocorre.

U

Ubiquitina. Pequeno peptídeo intracelular que se fixa a proteínas e as direciona aos proteassomas.

Ultrafiltrado. Líquido livre de proteína formado a partir do plasma quando este é forçado a passar através das paredes capilares pelo gradiente de pressão.

Umami. Sensação de paladar única, grosseiramente equivalente a “deliciosidade”.

Unidade motora. Neurônio motor somado às fibras musculares que inerva.

Unidade sensorial. Neurônios aferentes somados aos receptores que inervam.

Unidades funcionais. Pequenas estruturas dentro de um órgão que atuam de maneira similar para realizar a função de um órgão; por exemplo, os néfrons são as unidades funcionais dos rins.

Uracila (U). Base pirimidina; presente no RNA, mas não no DNA.

Ureia. Principal escória nitrogenada da degradação de proteínas e do catabolismo de aminoácidos.

Ureter. Tubo que conecta os rins à bexiga.

Uretra. Tubo que conecta a bexiga à parte externa do corpo.

Útero. Órgão oco na região pélvica das mulheres; abriga o feto durante a gravidez; também chamado de “ventre”.

Utrículo. Estrutura nos canais semicirculares que responde às alterações no movimento linear da cabeça pelas forças mecânicas nos otólitos localizados na sua superfície.

V

Vagina. Canal que vai do útero ao lado externo do corpo.

Valva aórtica. Valva entre o ventrículo esquerdo do coração e a aorta.

Valva atrioventricular (AV). Valva entre o átrio e o ventrículo do coração; a valva AV no lado direito do coração chama-se *valva tricúspide* e no lado esquerdo, *valva mitral*.

Valva bicúspide. Outro termo para valva atrioventricular esquerda, também chamada de *valva mitral*.

Valva mitral. Valva entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo do coração.

Valva pulmonar. Valva entre o ventrículo direito do coração e o tronco pulmonar.

Valva tricúspide. Valva entre o átrio direito e o ventrículo direito do coração.

Válvula. Folheto de uma valva cardíaca.

Válvula ileocecal (ou esfíncter). Anel de músculo liso que separa o intestino delgado do grosso (*i. e.*, íleo e ceco).

Varicosidades. Regiões dilatadas do axônio; contêm vesículas cheias de neurotransmissores; análogo às terminações pré-sinápticas.

***Vasa recta*.** Vasos sanguíneos que formam alças paralelas às alças de Henle na medula renal.

Vasoconstrição. Diminuição do diâmetro do vaso sanguíneo decorrente da contração da musculatura lisa vascular.

Vasodilatação. Aumento do diâmetro do vaso sanguíneo decorrente do relaxamento da musculatura lisa vascular.

Vasopressina. Hormônio peptídeo sintetizado no hipotálamo e liberado pela neuro-hipófise; aumenta a permeabilidade à água dos ductos coletores renais e promove vasoconstrição; também chamado de *hormônio antidiurético (ADH)*.

Vasos linfáticos. Vasos do sistema linfático nos quais o excesso de líquido intersticial é transportado e levado de volta à circulação; ao longo do caminho, o líquido (linfa) passa pelos linfonodos.

Vasos porta hipotalâmico-hipofisários. Pequenas veias que ligam os capilares da eminência mediana na base do hipotálamo aos capilares que banham as células da adeno-hipófise; neuro-hormônios são secretados do hipotálamo para esses vasos.

Vasos sanguíneos. Estruturas tubulares de vários tamanhos que transportam sangue pelo corpo.

Veia. Qualquer vaso que retorne sangue ao coração.

Veia cava inferior. Grande veia que transporta sangue das partes inferiores do corpo para o átrio direito do coração.

Veia cava superior. Veia grande que transporta sangue da metade superior do corpo para o átrio direito do coração.

Veia periférica. Vaso sanguíneo fora da cavidade torácica que leva sangue dos capilares para o coração.

Veia porta do fígado. Veia que leva sangue dos capilares intestinais e partes do estômago e pâncreas aos capilares no fígado.

Veia pulmonar. Grande vaso convergente que leva sangue rico em oxigênio proveniente dos pulmões para o coração.

Veia renal. Vaso de baixa pressão que drena sangue dos rins.

Veia umbilical. Veia que transporta sangue dos capilares das vilosidades coriônicas de volta ao feto.

Ventilação. Troca de ar entre atmosfera e alvéolos.

Ventilação alveolar ($\dot{V}_{O_2A}$). Volume de ar atmosférico que entra nos alvéolos a cada minuto.

Ventilação minuto ($\dot{V}_{O_2E}$). Ventilação total por minuto; igual ao volume corrente vezes a frequência respiratória.

Ventrículo. Cavidade, como o ventrículo cerebral ou cardíaco; câmara inferior do coração.

Ventrículos cerebrais. Quatro espaços interconectados no cérebro; cheios de líquido cefalorraquidiano.

Vênulas. Pequenos vasos que transportam sangue da rede capilar para a veia.

Vesícula biliar. Pequeno saco debaixo do fígado; concentra bile e a armazena entre as refeições; a contração da vesícula biliar ejeta bile, a qual, por fim, flui para o intestino delgado.

Vesículas secretórias. Vesículas ligadas à membrana produzidas pelo aparelho de Golgi; contêm proteína a ser secretada pela célula.

Vesículas seminais. Glândulas exócrinas (nos homens) que secretam líquido no canal deferente.

Vesículas sinápticas. Estruturas celulares que mantêm e liberam neurotransmissor na sinapse.

Via. Série de neurônios conectados que movimentam um determinado tipo de informação de uma parte do cérebro para outra.

Via aferente. Componente do arco reflexo que transmite informações do receptor para um centro de integração.

Via alternativa do complemento. Sequência para a ativação do complemento que passa ao lado das primeiras fases da via clássica e não é dependente de anticorpo.

Via anterolateral. Via neural ascendente que percorre a coluna anterolateral da substância branca da medula espinal; leva informações sobre dor e temperatura.

Via ascendente. Via neural que vai para o cérebro; também chamada de *via sensorial*.

Via ascendente específica. Cadeia de neurônios conectados por sinapse no SNC, todos ativados por unidades sensoriais do mesmo tipo.

Via ascendente inespecífica. Cadeia de neurônios conectados por sinapse no SNC que é ativada por unidades sensoriais de diversos tipos diferentes; sinaliza informações gerais; *comparar* com via ascendente específica.

Via clássica do complemento. Sistema dependente de anticorpos para ativação do complemento; começa com C1 do complemento.

Via corticobulbar. Via descendente que apresenta seus corpos celulares neuronais no córtex cerebral; seus axônios passam sem fazer sinapse para a região dos neurônios motores do tronco encefálico.

Via corticoespinal. Via descendente cujos corpos celulares neuronais estão no córtex cerebral; seus axônios passam sem fazer sinapse para a região dos neurônios motores espinais; também chamada de *trato piramidal*; *comparar* com via do tronco encefálico, via corticobulbar.

Via da coluna posterior (dorsal). Via ascendente para informações somatossensoriais; percorre a área posterior (dorsal) da substância branca espinal.

Via de transdução de sinal. Sequência de mecanismos que passa informações do receptor de membrana plasmática a um mecanismo de resposta celular.

Via do tronco encefálico. Via motora descendente cujas células de origem se encontram no tronco encefálico.

Via descendente. Via neural que vai do cérebro, abaixo, para a medula espinal.

Via eferente. Componente do arco reflexo que transmite informações do centro de integração para o efetor.

Via extrínseca. Formação de coágulos de fibrina por via que usa fator tecidual nas células do interstício; uma vez ativada, também recruta a via da coagulação intrínseca além do fator XII.

Via internodal. Via celular de baixa resistência de condução que conecta os nós sinoatrial e atrioventricular do coração.

Via intrínseca. Sequência intravascular de formação de coágulo de fibrina iniciada pelo fator XII ou, mais normalmente, pela trombina inicial gerada pela via da coagulação extrínseca.

Via mesolímbica da dopamina. Via neural pelo sistema límbico que usa a dopamina como neurotransmissor e está envolvida na recompensa.

Via metabólica. Sequência de reações químicas mediadas por enzimas pela qual moléculas são sintetizadas e degradadas nas células.

Via paracelular. Espaço entre as células adjacentes de um epitélio pelo qual algumas moléculas se difundem conforme vão cruzando o epitélio.

Via transcelular. Travessia através de um epitélio, que consiste em um movimento para dentro de uma célula epitelial, difusão pelo citosol dessa célula e saída pela membrana oposta.

Vias respiratórias. Estruturas tubulares pelas quais o ar flui entre o ambiente externo e os alvéolos pulmonares.

Vias respiratórias superiores. Partes da árvore respiratória compostas por nariz, boca, faringe e laringe.

Vias sensoriais. Grupos de cadeias neuronais, com cada cadeia consistindo em três ou mais neurônios conectados extremidade com extremidade por sinapses; carreiam potenciais de ação para as partes do cérebro envolvidas no reconhecimento consciente das informações sensoriais.

Vigilância imunológica. Reconhecimento e destruição de células cancerosas que surgem no corpo.

Vilosidades. Projeções digitiformes da superfície altamente dobrada do intestino delgado; cobertas por epitélio em uma única camada.

Vilosidades coriônicas. Projeções na forma de dedos, das células trofoblásticas, que se estendem do cório para o endométrio do útero.

Visão binocular. Percepção visual dos campos sobrepostos dos dois olhos.

Visão monocular. Percepção visual por um único olho.

Viscosidade. Medida da fricção entre as camadas adjacentes de um líquido em movimento; propriedade do líquido que o torna resistente ao fluxo.

Vitamina. Moléculas orgânicas necessárias em quantidades mínimas para a saúde e o crescimento normal; geralmente não são produzidas pelo corpo e precisam ser fornecidas pela dieta; classificadas como hidrossolúveis (vitaminas C e as do complexo B) e lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K).

Vitamina B_{12}. Uma vitamina essencial encontrada em produtos animais que desempenha importante função na produção de eritrócitos.

Vitamina D. Secosteroide absorvido na dieta ou liberado pela pele exposta à luz UV; há duas formas: D_2 proveniente de vegetais e D_3 de animais.

Vitamina D_2 (ergocalciferol). Vitamina D de origem vegetal.

Vitamina D_3 (colecalciferol). Vitamina D de origem animal.

Vitamina K. Uma substância lipossolúvel absorvida da dieta e produzida pelas bactérias do intestino grosso; necessária para a produção de inúmeros fatores envolvidos na coagulação sanguínea.

Vitaminas hidrossolúveis. *Ver* vitamina.

Volt (V). Unidade de medida do potencial elétrico entre dois pontos.

Voltagem. Medida do potencial de cargas elétricas separadas realizarem trabalho; medida da força elétrica entre dois pontos.

Volume corrente (V_C). Volume de ar que entra e sai dos pulmões em um único ciclo respiratório durante qualquer estado de atividade respiratória.

Volume de reserva expiratório (VRE). Volume de ar que pode ser exalado pela contração máxima dos músculos expiratórios depois da expiração normal em repouso.

Volume de reserva inspiratório (VRI). Volume máximo de ar que pode ser inspirado acima do volume corrente de repouso.

Volume diastólico final (VDF). Volume de sangue no ventrículo pouco antes da sístole.

Volume residual (VR). Volume de ar remanescente nos pulmões depois da expiração máxima.

Volume sistólico (VS). Volume de sangue ejetado por um ventrículo durante um batimento cardíaco.

Volume sistólico final (VSF). Volume de sangue remanescente no ventrículo depois da ejeção.

Vulva. Genitália externa feminina; monte do púbis, lábios maior e menor, clitóris, vestíbulo da vagina e glândulas vestibulares.

Z

Zigoto. Um óvulo recém-fertilizado.

Zimogênio. Enzimas precursoras que demandam alguma alteração para se tornarem ativas.

Zona de condução. Vias respiratórias que se estendem do topo da traqueia até o começo dos bronquíolos respiratórios e que apresentam paredes excessivamente espessas para a troca gasosa entre o ar e a sangue.

Zona H. Uma das bandas transversais que constituem o padrão estriado dos músculos esquelético e cardíaco; região clara que divide a banda A.

Zona pelúcida. Camada clara e espessa que separa o óvulo das células granulosas circunjacentes.

Zona respiratória. Parte das vias respiratórias desde o começo dos bronquíolos respiratórios até o alvéolo; contém os alvéolos pelos quais ocorre a troca gasosa.

Zona termoneutra. Faixa de temperatura entre a qual alterações no fluxo de sangue para a pele podem regular a temperatura corporal.

Zonas ativas. Regiões em uma terminação axônica onde as vesículas neurotransmissoras são agrupadas antes da secreção.

Zônula de oclusão. Junção celular na qual superfícies extracelulares da membrana plasmática de duas células adjacentes se unem; estende-se em torno das células epiteliais e restringe a difusão molecular pelo espaço entre as células.